

• 标准与指南 •

缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的卒中预防指南

美国心脏协会/美国卒中协会卒中委员会向医疗卫生专业人员的声明

心血管放射学与介入委员会共同倡导

Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention

Ralph L. Sacco, Robert Adams, Greg Albers, Mark J. Alberts, Oscar Benavente, Karen Furie, Larry B. Goldstein, Philip Gorelick, Jonathan Halperin, Robert Harbaugh, S. Claiborne Johnston, Irene Katzan, Margaret Kelly-Hayes, Edgar J. Kenton, Michael Marks, Lee H. Schwamm, Thomas Tomsick 著

曹勇军, 陈孝东, 毛成洁, 刘春风 译

摘要 这份新声明旨在为缺血性卒中或短暂性脑缺血发作存活者的缺血性卒中预防提供全面和及时的循证推荐。循证推荐包括对危险因素的控制、动脉粥样硬化性疾病的干预措施、心源性栓塞的抗栓治疗以及非心源性栓塞性卒中抗血小板药的应用。另外, 还为其他多种特殊情况下复发性卒中的预防提供了推荐, 包括动脉夹层分离、卵圆孔未闭、高同型半胱氨酸血症、高凝状态、镰状细胞病、脑静脉窦血栓形成、女性卒中(特别是与妊娠和绝经后激素替代治疗相关卒中)、脑出血后抗凝药的应用, 以及该指南在高危人群中执行和应用的特殊措施。

关键词 美国心脏协会科学声明; 缺血; 短暂性脑缺血发作; 卒中

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或卒中存活者复发性卒中的风险增加, 这是其病死率和残疾率增高的一个主要根源。在美国, 估计每年有 70 万人罹患卒中, 其中 20 万例为复发性卒中。存在卒中风险的 TIA 患者数量估计会更多。流行病学研究已帮助我们识别复发性卒中的风险和决定因素, 临床试验也为制定降低这种风险的循证推荐提供了资料。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)以前的一些声明已涉及了卒中中的一级^[1]和二级预防^[2,3]。由于大多数卒中为脑

梗死, 因此这些推荐主要集中在缺血性卒中或 TIA 患者的卒中预防方面。AHA 的其他科学声明已涉及到急性缺血性卒中^[4]、蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)^[5]和脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)^[6]。这些推荐遵循 AHA 和美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)对治疗效果确定性水平和证据等级进行的分类方法(表 1)^[7]。

这份新的声明旨在为缺血性卒中或 TIA 存活者提供缺血性卒中预防的全面和及时的循证推荐。撰写委员会的主席和副主席由卒中委员会文稿监督委员会(Stroke Council Manuscript Oversight Committee)指派, 其成员名单由卒中委员会拟定和批准, 由来自

美国神经病学学会肯定这一指南的价值

译者单位: 215004 苏州大学附属第二医院神经内科

原文见: *Stroke*, 2006, 37: 577-617.

表 1 AHA 推荐中采用的证据等级和级别的定义

I 级推荐	证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗有益和有效的一些情况
II 级推荐	对某种操作或治疗的有效性/疗效有相互矛盾的证据和(或)意见有分歧的一些情况
IIa 级推荐	证据或意见倾向于支持某种操作或治疗
IIb 级推荐	根据的证据或意见有效性/疗效不太明确
III 级推荐	证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗无益和(或)无效,在某些情况下可能有害的一些情况
A 级证据	资料来自多项随机临床试验
B 级证据	资料来自单项随机临床试验或非随机研究
C 级证据	专家的意见或病例研究结果

神经病学、心脏病学、放射学、外科学、护理学以及卫生服务研究等专业的代表组成。委员会成员以个人会面和召开一系列远程电信会议的方式拟定推荐的提纲和文本。撰写小组全面复习了相关文献。虽然全部的关键词列表超出了本文的范围,但是委员会对通过计算机检索汇总的所有报告进行了复查,并且进行了额外的手工检索。检索限于以人为对象的英文文献。文献引用通常限于在医学索引(Index Medicus)中列出的杂志上 2004 年 12 月 31 日之前发表的文稿。鉴于某些正在进行的临床试验和其他新信息的广度和重要性,如果某些摘要是惟一可获得的公开发表的资料,也予引用。本文所选用的参考文献无一例外的是经过同行评议的有代表性的(并非全部包括在内)论文。委员会全体成员有多次机会审阅本文的草案,对其进行书面评论或在远程电信会议期间进行讨论,并就最终推荐达成共识。

尽管卒中预防是关注的主要转归,但还是选择了一些不同级别的推荐以反映在降低卒中后所有血管性转归事件方面的现有证据,包括卒中、心肌梗死(myocardial infarction, MI)和血管性死亡。在这份声明中,我们制定这些推荐以帮助那些已能对具体患者的缺血性卒中病因做出解释并正在着手进行治疗以降低复发性事件和其他血管性转归风险的临床医生。我们打算每 3 年对这些声明更新一次,其间根据需要进行补充更新,以反映复发性卒中预防方法的知识不断变化的状况。

1 TIA 和缺血性卒中亚型的定义

由于许多预防方法同时适用于 TIA 和缺血性卒中患者,因此近年来二者的区别已变得不太重要。它们的发病机制相同;根据严重程度和病因的不同预后可能有所不同;定义有赖于诊断评价的时机和程度。按照常规的临床定义,如果神经系统症状持续超过 24 h,患者就被诊断为卒中;而如果局灶性神经功能缺损持续时间<24 h 则被

定义为 TIA。随着现代脑成像技术更加广泛的应用,发现许多神经系统症状持续时间<24 h 的患者也有梗死灶。用于临床试验中最新的卒中定义已要求神经症状持续超过 24 h,或症状很快消失的患者影像学存在与临床表现相应的急性脑损害。最近提出的 TIA 定义是“脑或视网膜局灶性缺血引起的神经功能障碍短暂性发作,临床症状持续时间通常不超过 1 h,并且无脑梗死的证据”^[8]。TIA 是一种重要的卒中决定因素,据报道其 90 d 卒中风险高达 10.5%,TIA 后最初 1 周内的卒中风险最高^[9,10]。

根据局灶性脑损伤推测的机制和血管病变的类型和部位,缺血性卒中可分为不同的类型。经典的分类分为大动脉(颅内或颅外)粥样硬化性梗死、心源性脑栓塞、小血管病变、其他明确的病因(如动脉夹层分离、高凝状态或镰状细胞病)引起的脑梗死以及病因不明性梗死^[11]。缺血性卒中发病机制分类法的确定性远不如人意,反映出在某些情况下显示闭塞动脉或定位栓子源所进行的诊断性检查不够充分或时机不当。关于 TIA 或卒中患者诊断性检查的时机和类型的推荐超出了本指南讨论的范围。

2 所有 TIA 或缺血性卒中患者的危险因素控制

2.1 高血压

据估计,美国约有 5 千万高血压患者^[12]。收缩压和舒张压与缺血性卒中的风险之间一直存在相关性^[13,14]。一些随机对照试验的汇总分析证实,血压降低能使卒中风险下降约 30%~40%^[14,15]。有关高血压患者血压筛查和治疗的详细循证推荐,已在美国卒中协会(American Stroke Association, ASA)关于缺血性卒中一级预防的科学声明^[1]和 AHA 心血管病与卒中中的一级预防指南 2002 年更新版^[16]中进行过总结,而且还在关于高血压预防、检测、评价和治疗的全国联合委员会第 7 次报告(The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7)中进行过详细讨论^[17]。JNC-7 强调生活方式的改变在高血压全面管理中的重要性^[17]。减轻体重、富含水果、蔬菜和低脂肪乳制品饮食、规律的有氧运动以及适度饮酒均可降低收缩压^[17]。

尽管大量各种来源的资料都支持治疗高血压在普通人群和特别是卒中患者心血管病一级预防中的重要性,但直接涉及降压治疗在 TIA 或卒中患者二级预防中的作用的资料却很有限^[15]。普遍

缺乏确定性资料来帮助指导急性缺血性卒中时血压升高的紧急处理;已推荐采用谨慎的降压措施,开始治疗的最佳时机尚不确定^[18]。

一项系统评价集中对降压治疗与卒中和其他血管性事件二级预防之间的相关性进行了探讨^[19]。这一分析包括 7 项已发表的、无混杂因素的随机对照试验,总样本量为 15 527 例(缺血性卒中、TIA 或脑出血患者),在入组事件发生后 3 周~24 个月随机分组,随访 2~5 年。没有相关的试验评价非药物干预的效果。抗高血压药治疗能使所有复发性卒中、非致死性卒中、MI 和所有血管事件显著减少,致死性卒中和血管性死亡也有相似的降低,尽管不显著,但也呈下降趋势。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。

有关具体的抗高血压方案对卒中二级预防相对益处的资料极其匮乏。一项汇总分析显示,应用利尿药、利尿药与血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)联合治疗可显著降低复发性卒中风险,但单用 β -受体阻滞药(β -blocker, BB)或 ACEI 却不能^[19]。如果将所有血管性事件作为转归指标,也可见相似的效果。这项分析包含了缺血性卒中、TIA 或出血性卒中患者。卒中和所有血管事件的总体减少与血压下降程度有关,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、样本量和转归事件较少的限制……尤其是 BB,这些研究结果可能是假中性的^[19]。”

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。许多讨论都集中在 ACEI 的作用方面。心脏转归预防评价(Heart Outcome Prevention Evaluation, HOPE)研究在高危患者中对 ACEI 制剂雷米普利与安慰剂的效果进行了比较,发现在 1 013 例既往有卒中或 TIA 病史的患者中,复发性卒中、MI 或血管性死亡的风险降低 24% (95% CI 5%~40%)^[14]。尽管在这项研究中检测到的降压效果微不足道(平均 3/2 mm Hg),但这可能与采取的血压检测方法有关。一项应用动态血压监测的子研究发现,24 h 血压实际下降了 10/4 mm Hg,在夜间则下降了 17/8 mm Hg^[20]。

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试验,在过去的 5 年内纳入了 6 105 例有卒中或 TIA 病史的患者^[21]。根据在高血压(收缩压>160 mm Hg 或舒张压>90 mm Hg)和非高血压患者中单药(ACEI)或联合治疗(ACEI+利尿药呋达帕胺)的意向对随机分组进行分层。联合用药(血压平均下降 12/5 mm Hg)使复发性卒中风险下降 43% (95% CI 30%~54%),严重血管性事件[冠心病(coronary heart disease, CHD)]风险下降 40% (95% CI 29%~49%),高血压组和非高血压组均出现这种效果。然而,单独应用 ACEI 时并未发现有明显的益处。那些接受联合治疗的患者更年轻,男性和高血压患者更多,入组时的平均血压较高,患 CHD 的可能性更大,并且在事件发生后能被更快地募集。JNC-7 报告得出结论:“ACEI 与噻嗪类利尿药联合应用能降低复发性卒中的发生率^[17]。”

一项初步的 II 期研究将 324 例伴有高血压的急性缺血性卒中患者在发病后第 1 周内随机分组接受血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB)或安慰剂治疗^[22]。在发病 1 周后 2 组均接受 ARB 治疗的情况下,接受积极治疗和安慰剂治疗者之间的血压无显著差异。尽管 ARB 组第 1 周内的血管事件数量显著减少(OR=0.475, 95% CI 0.252~0.895),但 3 个月时的转归却无差异。12 个月时 ARB 组病死率显著降低。一种急性期治疗导致 3 个月时无差异而在 12 个月时出现这种差异的机制尚不确定,还需要进一步研究。

推荐

- (1) 推荐对已有过一次缺血性卒中或 TIA 的患者在超早期之后进行抗高血压治疗以预防复发性卒中和其他血管事件(I 级推荐, A 级证据)。由于无论有无高血压病史均可获得这种益处,因此所有缺血性卒中或 TIA 患者均应考虑这一推荐(IIa 级推荐, B 级证据)。尚未确定绝对的目标血压水平和降低值,应个体化,但血压平均下降约 10/5 mm Hg 是有益的, JNC-7 将正常血压定义为<120/80 mm Hg(IIa 级推荐, B 级证据)。
- (2) 一些生活方式的改变可降低血压,应将其作为综合性抗高血压治疗的一部分(IIb 级推荐, C 级证据)。最佳的药物治疗方法尚不确定;然而,现有的资料支持用利尿药以及利尿药+ACEI 联合

治疗 (I 级推荐, A 级证据)。具体药物和降压目标的选择应在回顾性资料并考虑患者具体情况 (如颅外脑血管闭塞性疾病、肾功能不全、心脏病和糖尿病) 的基础上个体化 (IIb 级推荐, C 级证据)。

2.2 糖尿病

据估计, 8% 的成人患有糖尿病^[23]。在卒中的治疗中经常遇到糖尿病, 占缺血性卒中患者的 15%^[24]、21%^[25]和 33%^[26]。糖尿病是一种明确的卒中危险因素^[27-31]。然而, 支持糖尿病是复发性卒中危险因素的资料却很少。美国明尼苏达州罗切斯特的一项基于人群的卒中研究显示, 糖尿病和年龄是仅有的有显著意义的复发性卒中独立预测因素^[23]。在另一项基于社区的卒中研究——牛津郡卒中计划 (Oxfordshire Stroke Project) 中, 糖尿病是与卒中复发相关的 2 种独立因素之一 [风险比 (hazard ratio, HR) = 1.85, 95% CI 1.18~2.90; $P < 0.01$] , 而且研究人员估计 9.1% (95% CI, 2.0%~20.2%) 的复发性卒中是糖尿病引起的^[33]。在对卒中资料库 (Stroke Data Bank) 2 年卒中复发率的评价中, 风险最低的患者都无糖尿病史^[34]。而且, 在 2 项不同的卒中队列研究中都已证实, 糖尿病是多发性腔隙性梗死发病的一个很强的决定因素^[35,36]。

有关糖尿病患者卒中预防的现有资料大多为一级预防而非二级预防。业已证实, 采取多种措施控制高血糖、高血压、血脂异常和微量白蛋白尿等强化治疗能降低心血管事件风险^[37]。这些强化治疗措施包括改变行为, 应用他汀类药物、ACEI、ARB, 以及适当应用抗血小板药。卒中一级预防指南已强调, 在 1 型和 2 型糖尿病患者中应以更低的目标血压 (130/80 mm Hg) 更严格地控制血压^[16,17]。严格控制糖尿病患者的血压可使卒中发生率显著降低^[38-40]。在英国前瞻性糖尿病研究 (The United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) 中, 与血压控制较差的糖尿病患者 (平均血压 154/87 mm Hg) 相比, 血压控制良好者 (平均血压 144/82 mm Hg) 的卒中相对危险度 (relative risk, RR) 降低 44% (95% CI 11%~65%; $P = 0.013$)^[38]。高血压强化治疗也能使 MI、猝死、卒中和周围血管病构成的联合终点事件风险显著降低 34% ($P = 0.019$)。其他临床试验进一步证实, 在糖尿病患者中进行血压控制能降低卒中和 (或)

心血管事件的风险^[39,41-43]。尽管大多数研究未达到 130/80 mm Hg 这一血压控制目标, 但流行病学分析提示, 在血压降至 120/80 mm Hg 时心血管事件风险会持续下降^[43-45]。

噻嗪类利尿药、BB、ACEI 和 ARB 对降低糖尿病患者心血管事件和卒中发生率都有益^[43,46-50], 因此是高血压初始治疗的首选药物。ACEI 对卒中和其他心血管转归事件有益^[21,41,51]。业已证实, 以 ACEI 和 ARB 为基础的治疗方案对延缓糖尿病肾病进展和减少蛋白尿有很好的疗效, 而且 ARB 也能延缓大量白蛋白尿的进展^[23,38,52-56]。现在, 美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 推荐, 所有伴有糖尿病和高血压患者都应接受包括 1 种 ACEI 或 ARB 在内的治疗方案^[23]。一些研究显示, 与 ACEI 相比, 接受钙通道阻滞药 (calcium channel blocker, CCB) 治疗者某些心脏事件增多^[57,58]。包括超过 12 000 例糖尿病患者在内的抗高血压和降脂治疗预防心肌梗死试验 (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) 证实, 尽管利尿药氯噻酮在选择的主要血管终点事件方面优于 ACEI (赖诺普利) 和 CCB (氨氯地平), 但不管有无糖尿病, 这 2 类药物在主要终点指标 (冠状动脉事件) 方面无差异^[47]。在缬沙坦抗高血压长期应用评价 (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation, VALUE) 试验中, 应用 CCB 或 ARB 治疗的糖尿病和非糖尿病患者血管事件发生率相似^[59]。在高血压最佳治疗 (Hypertension Optimal Treatment, HOT) 研究和欧洲收缩期高血压 (Systolic Hypertension in Europe, Syst-Eur) 试验中, 未发现 CCB 与 ACEI、BB 和利尿药联合应用与心血管事件患病率增高有关^[43,49]。然而, 由于对 CCB 可能使心血管事件风险增高以及对其延缓肾脏疾病进展的能力一直存有疑虑, ADA 已建议应将这类药物作为糖尿病患者的辅助用药^[23]。需要着重指出的是, 在糖尿病患者中通常需要多种治疗来达到目标血压, 而抗高血压治疗的益处更多地取决于所达到的血压水平, 而不是所采用的治疗方案^[23]。

现在也推荐对糖尿病患者进行更加严格的血脂控制, 使低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 目标值 < 1.81 mmol/L (70 mg/dL)^[60]。对辛伐他汀与安慰剂进行比较的心脏保护研究 (Heart Protection Study, HPS) 证实了在糖尿病患者中应用他汀类降脂药的益处。在这项包括 5 963 例年龄 > 40 岁、总胆固醇 > 3.49 mmol/L (135 mg/dL) 的糖尿病患者的随机

临床试验 (randomized clinical trial, RCT) 中, 辛伐他汀使缺血性卒中 (辛伐他汀 3.4%, 安慰剂 4.7%; $P=0.01$) 降低 28% (95% CI 8%~44%), 包括严重的冠状动脉事件、卒中和血运重建术在内的首次血管事件下降 22% (95% CI 13%~30%; $P<0.0001$)。这些结果与基线 LDL 水平、原先存在的血管病、糖尿病类型和病程或血糖控制的程度无关^[61]。其他一些纳入少量糖尿病患者的他汀类药物临床试验也发现心血管和脑血管事件的发生率有相似的下降^[62-64]。

一些临床试验证实, 血糖控制能减少微血管并发症 (肾病、视网膜病变以及周围神经病) 的发生^[62,65,66], 因此, 在多项卒中和心血管病的一级、二级预防指南中都推荐控制血糖^[1,16,23,67-69]。有关血糖控制对包括卒中在内的大血管并发症的影响的资料非常有限。尽管未达到统计学意义, 但在 1 型和 2 型糖尿病患者中进行强化血糖控制的 RCT 已证实, 心血管事件风险有降低的趋势^[30,70]。对随机试验资料的分析提示, 随着血糖逐渐控制达到正常水平, 血管事件也持续下降^[71]。

正常空腹血糖水平定义为 <5.6 mmol/L (100 mg/dL), 空腹血糖受损定义为 $5.6\sim6.9$ mmol/L ($100\sim126$ mg/dL)。空腹血糖水平 >7.0 mmol/L (126 mg/dL) 或随机血糖水平 >11.1 mmol/L (200 mg/dL) 为诊断糖尿病的临床值^[23]。糖基化血红蛋白 A1c 水平 $>7\%$ 定义为高血糖控制不良。推荐饮食、运动、口服降糖药和胰岛素来控制血糖^[23]。尽管在这里我们关注的是伴有糖尿病的卒中患者的治疗, 但对胰岛素抵抗高发率的认识在不断增加。正在进行的试验正对胰岛素抵抗患者卒中二级预防中罗格列酮的应用进行探讨。

推荐

- (1) 应当考虑对糖尿病患者进行更加严格的血压和血脂控制 (IIa 级推荐, B 级证据)。尽管所有主要类型的抗高血压药都适用于血压控制, 但大多数患者需用 1 种以上的抗高血压药。ACEI 和 ARB 在延缓肾病进展方面更为有效, 因此推荐作为糖尿病患者的首选治疗药物 (I 级推荐, A 级证据)。
- (2) 推荐将缺血性卒中或 TIA 的糖尿病患者的血糖控制在接近正常水平, 以减少微血管并发症 (I 级推荐, A 级证据) 和可能出现的大血管并发症 (IIb 级推荐, B 级证据)。糖基化血红蛋白 A1c 应控制

在 $\leq 7\%$ (IIa 级推荐, B 级证据)。

2.3 血脂

与心脏病形成对比, 高胆固醇血症和高脂血症还不能确定为初发或复发性卒中的危险因素^[72,73]。总体来说, 先前的观察性队列研究表明, 胆固醇水平与缺血性卒中风险仅呈微弱的正相关, 或者血浆胆固醇水平与总的卒中之间无明确关系, 在他汀类药物试验中卒中风险的降低可能主要归功于非致死性卒中^[72,74]。然而, 最近的临床试验资料提示, 在 CHD 患者中应用他汀类药物可能会降低卒中风险^[75-77]。他汀类药物造成的这种风险降低超出了单纯降胆固醇作用的预期水平, 因此考虑还存在其他潜在的有益机制。这些发现促使辛伐他汀和普伐他汀被批准用于 CHD 患者的卒中预防^[78]。

医学研究委员会/英国心脏基金会的 HPS 研究对在既往有或无脑血管病史的患者中应用辛伐他汀预防卒中进行了探讨^[79]。这项研究共纳入 20 536 例合并其他血管危险因素的冠状动脉疾病、其他部位血管闭塞性疾病 (包括脑血管病)、糖尿病或高血压患者。总胆固醇 ≥ 3.49 mmol/L (135 mg/dL) 者才能进入研究。所有患者随机分组接受辛伐他汀 40 mg/d 或安慰剂治疗。总体来看, 卒中终点的 RR 下降 25% ($P<0.0001$)。HPS 表明, 在既往有脑血管病史的患者中, 无论其基线胆固醇水平如何, 加用他汀类药物治疗都能显著减少冠状动脉事件和血运重建术, 但卒中发生率并未明显降低。尽管许多既往有 CHD 或糖尿病史的卒中患者符合他汀类药物治疗的标准, 但根据 HPS 的结果, 对于无 CHD 病史的患者, 他汀类药物治疗能否降低卒中复发风险尚不清楚。强化降低胆固醇水平预防卒中研究 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study, SPARCL) 正在试图回答这一重要问题^[80]。

对卒中预防中应用他汀类药物降低胆固醇水平的近期预防指南^[16,68]的一篇评论文章认为, 国家胆固醇教育计划 (National Cholesterol Education Program, NCEP) 专家小组关于成人高胆固醇血症的检测、评价和治疗指南 (Adult Treatment Panel III, ATP III) 是在脑血管病患者或高危人群的血脂处理方面最全面的指南。NCEP 强调降低 LDL-C 以及 2 种降低 LDL-C 的主要方法, 即治疗性生活方式改变和特异性药物治疗。前者强调减少饱和脂肪和胆固醇摄入、减肥和增加体力活动。开始治疗性生活方式改变和药物治疗的 LDL-C 目标水平和截止点是基于 3

表 2 对可干预血管危险因素的建议

危险因素	推荐	证据等级
高血压	推荐缺血性卒中患者在超早期以后进行抗高血压治疗以预防卒中复发和其他血管事件	I 级推荐, A 级证据
	由于无论患者是否有高血压病史都能从中获益, 因此, 应考虑将这一推荐用于所有缺血性卒中和 TIA 患者	II a 级推荐, B 级证据
	尚未确定血压水平和降低值的绝对目标, 应个体化, 但血压平均下降约 10/5 mm Hg 是有益的, JNC-7 定义的正常血压为<120/80 mm Hg	II a 级推荐, B 级证据 II b 级推荐, C 级证据
	一些生活方式的改变可降低血压, 应将其作为综合性抗高血压治疗的一部分	
	最佳用药方案尚不确定; 然而, 现有的资料支持用利尿药和利尿剂与 ACEI 联合应用。具体药物和降压目标的选择应在回顾性资料和考虑患者具体情况 (如颅外脑血管闭塞性疾病、肾功能不全、心脏病和糖尿病) 的基础上个体化	I 级推荐, A 级证据
糖尿病	对糖尿病患者应更严格地控制血压和血脂	II a 级推荐, B 级证据
	尽管所有主要类型的抗高血压药都适用于控制血压, 但大多数患者需用 1 种以上的抗高血压药。ACEI 和 ARB 在延缓肾病进展方面更有效, 因此推荐作为糖尿病患者的首选治疗药物	I 级推荐, A 级证据
	对于患有缺血性卒中或 TIA 的糖尿病患者, 推荐将血糖控制在接近正常水平以减少微血管并发症	I 级推荐, A 级证据
胆固醇	目标糖基化血红蛋白 A1c 应≤7%	II a 级推荐, B 级证据
	对于胆固醇增高、合并冠状动脉疾病或存在动脉粥样硬化证据的缺血性卒中或 TIA 患者, 应根据 NCEP III 指南进行处理, 包括生活方式改变、饮食指导、药物推荐	I 级推荐, A 级证据
	推荐给予他汀类药物, CHD 或有症状动脉粥样硬化疾病患者的降胆固醇目标为 LDL-C<2.58 mmol/L (100 mg/dL), 存在多个危险因素的极高危患者为<1.81 mmol/L (70 mg/dL)	I 级推荐, A 级证据
	推测其病因为动脉粥样硬化但先前无他汀类药物治疗指征 (胆固醇水平正常、无合并 CAD、无动脉粥样硬化的证据) 的缺血性卒中或 TIA 患者, 给予他汀类药物以降低血管事件风险是合适的	II a 级推荐, B 级证据
	对于 HDL-C 水平较低的缺血性卒中或 TIA 患者, 可考虑给予烟酸或吉非贝齐治疗	II b 级推荐, B 级证据

种风险类型: CHD 和 CHD 风险等位症 (后者包括糖尿病、有症状颈动脉病变); ≥2 个心血管危险因素 (按 Framingham 风险评分 10 年 CHD 风险为 10%~20% 和<10% 分层); 0~1 个心血管危险因素。如果有 CHD 和 CHD 风险等位症病史, 则目标 LDL-C 为<2.58 mmol/L (100 mg/dL) [81,82]。NCEP 指南对治疗药物的选择以及代谢综合征和其他血脂异常的治疗都做了阐述。降 LDL-C 治疗能使 CHD 患者的总病死率、冠状动脉事件病死率、严重冠状动脉事件、冠状动脉手术以及卒中发生率均下降 [81,82]。

自从 ATP III 指南颁布以来, 已发表 5 项大规模他汀类药物治疗试验结果, 在心血管病患者的降胆固醇治疗方面提出了新的见解。在此基础上, 发表了对 ATP III 指南的增补说明 [60]。推荐极高危患者的 LDL-C 目标值为<1.81 mmol/L (70 mg/dL) [60]。极高危患者定义为: 有明确的心血管病, 加上 (1) 多种重要危险因素 (特别是糖尿病); (2) 严重且控制不良的危险因素 (特别是持续吸烟); (3) 多个代谢综合征的危险因素 [特别是三酰甘油>2.26 mmol/L (200 mg/dL) 同时 HDL-C<1.03 mmol/L (40 mg/dL)]; (4) 急性冠状动脉综合征。

其他药物也可用于血脂异常的治疗, 包括烟酸、贝特类和胆固醇吸收抑制剂。这些药物可用于不能耐受他汀类药物的缺血性卒中或 TIA 患者, 但还缺乏证实其预防卒中复发效果的数据。在冠状动脉药物计划 (Coronary Drug Project) 中, 烟酸可减少脑血管事件 [83]。退伍军人管理局 HDL 干预试验 (Veterans Administration HDL Intervention Trial, VA-HIT) 表明, 在 HDL-C 水平较低 [≤1.03 mmol/L (40 mg/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 [84]。然而, 如只对经过校正的事件进行分析, 则结果不显著。

推荐

- (1) 对于胆固醇水平增高、合并冠状动脉疾病或存在动脉粥样硬化证据的缺血性卒中或 TIA 患者, 应根据 NCEP III 指南进行处理, 包括生活方式改变、饮食指导、药物推荐 (I 级推荐, A 级证据) (表 2)。推荐给予他汀类药物, CHD 或有症状动脉粥样硬化疾病患者的降胆固醇目标为 LDL-C<2.58 mmol/L (100 mg/dL), 存在多个危险因素的极高危患者的目标为 LDL-C<1.81 mmol/L (70 mg/dL) (I

级推荐, A 级证据)。

- (2) 推测其病因为动脉粥样硬化但先前无他汀类药物指征(胆固醇水平正常、无合并 CAD、无动脉粥样硬化的证据)的缺血性卒中或 TIA 患者, 给予他汀类药物以降低血管事件风险是合适的(IIa 级推荐, B 级证据)。
- (3) 对于 HDL-C 水平较低的缺血性卒中或 TIA 患者, 可考虑给予烟酸或吉非贝齐治疗(IIb 级推荐, B 级证据)(表 2)。

2.4 吸烟

有令人信服的充分证据表明, 吸烟是缺血性卒中的重要独立危险因素^[85-89]。任何年龄、性别和种族的卒中风险都与吸烟有关^[88,90]。在一项汇总分析中, 吸烟者的卒中风险为不吸烟者的 2 倍^[88]。造成卒中风险增高的病理机制包括血流动力学改变^[91,92]和血管狭窄^[86,93,94]。由于伦理学不允许进行卒中后吸烟的 RCT, 因此目前还缺乏卒中后戒烟的 RCT 资料。不过, 观察性研究表明, 戒烟后卒中风险下降, 5 年后降至不吸烟者水平^[85,89,90]。另外, 戒烟与卒中相关性住院治疗减少有关^[95,96], 因此支持其在二级预防中的作用。

越来越多的证据表明, 暴露于烟草烟雾环境(或被动吸烟)能增高包括卒中在内的心血管病风险^[97-99]。鉴于吸烟的盛行, 评价总体风险时需考虑到被动吸烟。

烟草依赖是一种慢性病, 现已有有效的行为和药物疗法^[100-193]。业已证实, 最有效的戒烟方法是联合应用尼古丁替代疗法、社会支持和技能训练^[100,104]。关于怎样治疗烟草依赖, 可从 2004 年的一项报告获得最新的资料——《吸烟的健康危害: 美国公共卫生部部长报告》(*The Health Consequences of Smoking: a Report of the Surgeon General*)^[105]。

推荐

所有医疗卫生提供者都应坚决劝告所有发病前 1 年内吸烟的缺血性卒中或 TIA 患者戒烟(I 级推荐, C 级证据)。推荐避免被动吸烟(IIa 类, C 级证据)。心理咨询、尼古丁制剂以及口服戒烟药有助于戒烟(IIa 类, B 级证据)(表 3)。

2.5 饮酒

乙醇对卒中风险的影响存在争议。有充分的证据显示, 慢性酒精中毒和酗酒是所有卒中亚型

的危险因素^[106-110]。对于缺血性卒中, 一些研究已证实了乙醇与卒中的关系, 范围为从明确有独立影响到无影响。大多数研究提示, 乙醇与缺血性卒中之间存在一种“J”形关系, 少量或中等量饮酒有保护作用, 大量饮酒则使卒中风险增高^[93,106,107,111-116]。最近对分析乙醇与卒中相关性的 35 项观察性研究进行的汇总分析表明, 将饮酒量分为 0、<1、1~2、2~5 和 >5 杯/d, 1 平均杯约含 12 g、15 mL 或 0.5 盎司(oz)乙醇, 相当于 1 瓶(12 oz)啤酒、1 小杯(4 oz)葡萄酒或 1 杯(1.5 oz)含乙醇的鸡尾酒。与不饮酒者相比, 饮酒>5 杯/d 者卒中风险增高 69%(RR=1.69), 饮酒<1 杯/d 者卒中风险下降 20%(RR=0.80), 饮酒 1~2 杯/d 者卒中风险下降 28%(RR=0.72)^[117]。尽管评价饮酒与复发性卒中相关性的研究很少, 但北曼哈顿队列研究表明, 先前大量饮酒的缺血性卒中患者卒中复发率显著增高^[118]。没有研究表明减少乙醇摄入可降低卒中复发风险。

少量和中等量饮酒降低缺血性卒中风险的机制可能与 HDL 增高^[119,120]、血小板聚集减少^[121,122]和血浆纤维蛋白原降低^[123,124]有关。大量饮酒增加卒中风险的机制包括乙醇诱发高血压、高凝状态、脑血流减少和心房颤动(atrial fibrillation, AF)^[106,115,125]。另外, 由于大量饮酒者脑萎缩更多见, 因此脑更易受到损害^[126,127]。

业已证实, 饮酒可成瘾, 酒精中毒已成为一个重要的公共卫生问题。在劝告某位患者改变行为降低卒中复发风险时, 临床医师必须考虑饮酒与其他危险因素的相互关系。对于大量饮酒者, 卒中二级预防的一个重要目标是通过已制定的筛查和咨询方法使患者戒酒或减少饮酒量(参见美国预防服务特别工作组 2004 年更新版^[128])。

推荐

大量饮酒的缺血性卒中或 TIA 患者应戒酒或减少饮酒量(II 级推荐, A 级证据)。可以考虑少到中量饮酒, 男性≤2 杯/d, 非妊娠女性 1 杯/d(IIb 级推荐, C 级证据)(表 3)。

2.6 肥胖

肥胖定义为体质指数(body mass index, BMI)>30 kg/m², 并已被确定为 CHD 和过早死亡的独立危险因素^[129-131]。近几十年来, 在美国肥胖患病率显著增高, 据估计目前有 63%的男性和 55%的女性超重, 30%为肥胖^[132,133]。在伴有躯体残疾的致残性

表 3 对可干预行为危险因素的推荐

危险因素	推荐	证据等级
吸烟	应坚决劝告所有发病前 1 年内吸烟的缺血性卒中或 TIA 患者戒烟	I 级推荐, C 级证据
	避免被动吸烟	II a 级推荐, C 级证据
	心理咨询、尼古丁制剂以及口服戒烟药有助于戒烟	II a 级推荐, B 级证据
饮酒	大量饮酒的缺血性卒中或 TIA 患者应戒酒或减少饮酒量	I 级推荐, A 级证据
	可以考虑少量到中等量饮酒, 男性 ≤ 2 杯/d, 非妊娠期女性 1 杯/d	II b 级推荐, C 级证据
肥胖	所有超重的缺血性卒中或 TIA 患者可考虑减肥, 目标 BMI 维持在 18.5~24.9 kg/m ² , 女性腰围 <88 cm(35 英寸), 男性 <102 cm(40 英寸)。临床医生应	II b 级推荐, C 级证据
	通过适当的热量摄入、体力活动和行为辅导来鼓励患者管理体重	
	对于能够进行体力活动的缺血性卒中或 TIA 患者, 几乎每天都进行至少 30 min 的中等强度锻炼有可能会减少使卒中复发风险增高的危险因素和伴随疾病。对于遗留残疾的缺血性卒中患者, 推荐在监督下进行治疗性锻炼方案	

疾病患者中肥胖更加普遍^[134]。

成年人肥胖和体重增加与卒中的关系很复杂。肥胖与卒中的一些主要危险因素, 包括高血压、糖尿病和血脂异常密切相关^[135,136]。肥胖对卒中具体影响的一些研究结果各种各样^[136-142]。医师健康研究 (Physicians' Health Study) 表明, 随着 BMI 增高, 男性缺血性卒中的发生率稳步增高, 并且与高血压、糖尿病和胆固醇水平的影响无关^[143]。在女性中, 研究资料则不太一致, 有些研究显示两者呈正相关^[138], 而另一些研究则认为两者无相关性^[140-142]。

一些研究提示, 腹部肥胖而非全身肥胖与卒中风险更具相关性^[144,145]。在临床上, 腹部肥胖定义为男性腰围 >102 cm (40 英寸) 和女性腰围 >88 cm (35 英寸)。美国成年人腰围的时间变化趋势表明, 肥胖者, 尤其是腹部肥胖者迅速增多^[146]。对于卒中, 北曼哈顿研究发现, 在所有人种/种族中, 腹部肥胖与缺血性卒中均呈显著且独立的相关性^[144]。校正其他危险因素和 BMI 后, 与腰/臀比处于最低四分位数者相比, 处于第 3 和第 4 四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% CI 1.8~4.8)。

尚无研究证明减肥会减少卒中复发。然而, 减肥可显著改善血压、空腹血糖、血脂和身体耐力^[147]。由于肥胖是与复发性卒中相关的其他危险因素的促成因素, 因此提倡减肥和保持健康的体重是当务之急。富含水果和蔬菜的饮食 (如地中海式饮食) 有助于控制体重, 并已证实能降低卒中、MI 和死亡的风险^[148,149]。

AHA 的其他声明, 包括正在更新的一级预防指南 (缺血性卒中中的一级预防), 提出了更充分的饮食指导。

推荐

所有超重的缺血性卒中或 TIA 患者应减肥, 使目标 BMI 维持在 18.5~24.9 kg/m², 女性腰围 <88 cm (35 英寸), 男性 <102 cm (40 英寸) (II b 级推荐, C 级证据)。临床医生应通过适当的热量摄入、体力活动和行为辅导来鼓励患者管理体重 (表 3)。

2.7 体力活动

有充分的证据表明, 体力活动对多种心血管病危险因素 (包括卒中危险因素) 有有益的作用^[16,151-155]。在最近对现有体力活动与卒中关系研究的一篇综述中, 与体力活动较少者相比, 中等量或大量体力活动者卒中发病的风险或病死率较低^[154]。中等量体力活动的男性和女性风险降低 20%, 大量体力活动者降低 27%。对上述结果的合理解释包括体力活动倾向于降低血压和体重^[151,156]、促进血管舒张^[157]、提高糖耐量^[158,159]和促进心血管健康^[130]。通过纠正生活方式, 体力锻炼可使强化内科和药物干预的需求降至最低, 或者能够提高治疗效果。

尽管体力活动的益处已经明确, 但美国人仍然习惯于久坐的生活方式^[160,161]。对于复发性卒中和 TIA 高危患者, 久坐行为可阻碍恢复过程和影响复发性风险状态。由于卒中能造成显著的残疾^[12], 并且神经功能缺损趋向于使患者不能耐受体力活动和躯体健康状态下降^[162], 临床医生所面临的挑战是建立一种安全的治疗性锻炼方案, 使患者恢复到卒中前的体力活动水平, 然后进行充分的体力活动和锻炼以减少卒中复发。一些研究支持进行有氧锻炼和力量训练以改善患者卒中后的心血管适应性^[162-165]。业已证实, 有组织的治疗性锻炼计划可提高患者的灵活性、平衡性和耐力^[163]。其有益作用在不同种族和不同年龄组均已得到证实^[166]。鼓励体力活动和锻炼能优化患者的

躯体能力和功能能力,从而降低复发性卒中的风险。有关体力活动对卒中存活者益处的建议,其他 AHA 科学声明有更广泛的评论^[157]。

推荐

对于能进行体力活动的缺血性卒中或 TIA 患者,几乎每天都进行至少 30 min 的中等强度锻炼有可能会减少使卒中复发风险增高的危险因素和伴随疾病(IIb 级推荐, C 级证据)。对于遗留残疾的缺血性卒中患者,推荐制定监督下的治疗性锻炼方案(表 3)。

3 大动脉粥样硬化患者的干预措施

3.1 颅外颈动脉病变

在证实有颈动脉狭窄的 TIA 或卒中患者中,许多随机试验对颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)加内科治疗与仅用内科治疗进行了比较。对于狭窄>70%[根据北美有症状颈动脉内膜切除术试验(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)所采用的测量标准]的有症状动脉粥样硬化性颈动脉患者, NASCET、欧洲颈动脉外科手术试验(European Carotid Surgery Trial, ECST)和退伍军人事务局协作研究计划(Veterans Affairs Cooperative Study Program)等 3 项主要的前瞻性试验的结果已明确了 CEA 的价值^[167-169]。在有 TIA 或小卒中症状的颈动脉高度狭窄患者中,每项试验均表明,随机分入手术治疗组的患者相对和绝对风险显著降低。

这些试验表明,颈动脉狭窄<50%的患者外科手术无显著益处。在 ECST 中,手术对同侧颈动脉狭窄<50%的患者无益。在 NASCET 狭窄<50%的患者中,与内科治疗相比,CEA 治疗并不能使同侧卒中风险显著下降。尽管这些试验没有专门说明,但非狭窄性溃疡性斑块患者通常被纳入颈动脉狭窄<50%组,因此未发现这些患者也能从 CEA 中获益。

对于颈动脉中度狭窄(50%~69%)的有症状患者,结果不太确定。NASCET 和 ECST 的结果表明,与内科治疗相比,中度狭窄组 CEA 的益处并不大。在 NASCET 中,内科治疗组 5 年致死性或非致死性卒中风险为 22.2%,而外科手术组为 15.7%($P=0.045$)^[170]。与高度狭窄患者相比,相对和绝对危险度降低都不太明显。

各种各样的伴发疾病特征都能改变 CEA 治疗中度颈动脉狭窄的风险-效益比。在那些狭窄程度更严重、年龄≥75 岁、男性、近期卒中(而非 TIA)以及有半球症状(而非短暂性单眼盲)的患者中益处最大^[170,172]。能预测 CEA 后转归良好的其他放射学因素包括存在颅内血管狭窄、无白质疏松和存在侧支循环^[170,173,174]。由于与高度狭窄患者相比,狭窄 50%~69%的患者从手术获得的绝对益处较少,因此在评价这些患者的治疗选择时必须考虑性别和年龄的差异以及伴发疾病。对内膜切除试验的合并分析表明,早期手术能获得较晚期手术更多的益处。在男性、年龄≥75 岁、最近一次缺血事件后 2 周内随机分组接受治疗的患者中,外科手术益处最大,随着手术时间的延迟益处迅速下降^[175]。

证实 CEA 有益的研究是在已证实能降低血管性疾病患者卒中风险的内科治疗,如氯吡格雷、缓释型双嘧达莫+阿司匹林、他汀类药物以及强化血压控制广泛应用之前进行的。在 NASCET 中,阿司匹林是推荐使用的抗栓药,只有 14.5%的患者研究开始时正在接受降脂治疗。在 NASCET 研究期间,尽管定期去诊所监测血压,但各个中心之间没有推荐的血压治疗方案,每个中心的高血压和血管科医生也未达成一致的處理意見。采取更积极的内科治疗是否会改变 CEA 加最佳内科治疗超过单纯最佳内科治疗的益处还有待确定。然而,预期 2 组患者的卒中发生率都会降低,致使绝对危险度降低较少。因此,就像在本文的其他推荐中讨论的那样,接受手术治疗的卒中或 TIA 患者也需接受最佳的内科治疗。

对于颈动脉闭塞或颈动脉分叉远端狭窄患者,没有发现颅内-颅外(extracranial-intracranial, EC/IC)血管旁路移植术能为其提供任何益处。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^[177,178]。

有关应用颈动脉球囊血管成形和支架置入术(carotid angioplasty and stenting, CAS)预防有症状颈内动脉狭窄患者卒中的资料主要是一些单个发表的病例系列报道,几乎没有比较 CEA 与 CAS 的多中心 RCT^[179-181]。Wallstent 试验对 219 例狭窄 60%~90%的有症状患者随机分组进行 CEA 或 CAS。CAS 是在未采取远端栓子保护和目前公认的抗血小板预防治疗的情况下进行的。研究设计允许经验有限的

表 4 对大动脉粥样硬化引起的卒中患者干预方法的建议

危险因素	推荐	证据等级
颅外颈动脉病变	对于有近期 TIA 或近 6 个月内有缺血性卒中病史的同侧重度颈动脉狭窄 (70%~99%) 患者, 推荐由围手术期残疾率和病死率<6%的外科医生行 CEA	I 级推荐, A 级证据
	对近期有 TIA 或缺血性卒中病史的同侧中度颈动脉狭窄 (50%~69%) 患者, 推荐根据患者的具体因素, 如年龄、性别、伴发疾病以及首发症状的严重程度实施 CEA	I 级推荐, A 级证据
	如狭窄程度<50%, 则无 CEA 指征	III级推荐, A 级证据
	当 TIA 或卒中患者有 CEA 指征时, 建议在 2 周内实施手术而不是延期手术	II a 级推荐, B 级证据
	对于有症状重度狭窄 (>70%) 患者, 如外科手术难以到达狭窄部位、存在能显著增加手术风险的内科疾病或其他特殊情况, 如放射引起的狭窄或 CEA 术后再狭窄, CAS 并不比内膜切除术逊色, 可考虑行 CAS	II b 级推荐, B 级证据
	与 CEA 和 CAS 试验中所观察到的情况相似, 由围手术期残疾率和病死率为 4%~6%的手术者行 CAS 是合适的	II a 级推荐, B 级证据
颅外椎基底动脉病变	对于有症状颈动脉闭塞患者, 不推荐常规行 EC/IC 血管旁路移植术	III级推荐, A 级证据
	虽然进行内科治疗 (抗栓药、他汀类以及针对危险因素的其他治疗) 但仍有症状的颅外椎动脉狭窄患者可考虑血管内治疗	II b 级推荐, C 级证据
颅内动脉病变	对于有显著血流动力学损害且尽管经过内科治疗 (抗栓药、他汀类以及针对危险因素的其他治疗) 但仍然有症状的颅内狭窄患者, 血管内治疗[血管成形术和(或)支架置入术]的有效性尚不确定, 需要进一步研究	II b 级推荐, C 级证据

外科医师参加。CEA 的围手术期卒中或死亡的风险为 4.5%, CAS 为 12.1%, 1 年时的严重卒中或死亡的风险分别为 0.9%和 3.7%。由于 CAS 的疗效较差而提前终止试验^[182]。

颈动脉和椎动脉经皮腔内血管成形术研究 (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study, CAVATAS) 在 504 例有症状颈动脉狭窄患者中对血管成形术和外科手术进行了随机比较, 其中只有 26%的患者接受支架置入术^[183]。血管内治疗组和外科手术组 30 d 内主要转归事件无差异, 30 d 死亡或卒中的风险分别为 10.0%和 9.9%。尽管在 1 年时血管内治疗组同侧颈动脉严重狭窄的风险增高, 但直到随机分组后 3 年时 2 组同侧卒中风险仍没有显著差异。

内膜切除术高危患者保护性支架置入和血管成形术 (Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, SAPHIRE) 试验对 334 例患者随机分组实施了 CEA 或带栓子保护装置的支架置入术, 以验证支架置入术并不比内膜切除术逊色的假说。只有 30%的研究人群有症状。经过资格认证的 CAS 操作者的围手术期卒中、死亡或 MI 并发症的发生率为 4%。20 例支架置入术患者和 32 例内膜切除术患者出现主要终点事件 (介入治疗后 30 d 内死亡、卒中或 MI 的累积发生率, 或 31 d~1 年时的死亡或同侧卒中) (30 d 风险, 5.8%比 12.6%; 对于支架置入术不逊于 CEA, $P=0.004$)^[184]。与内膜切除术高危病例相比, 支架置入术的益处主要是因为 MI 风险更低。

国立神经疾病与卒中研究所 (National Institute of Neurological Diseases and Stroke, NINDS) 资助的内膜切除或支架置入颈动脉血运重建试验 (Carotid Revascularization With Endarterectomy of Stent Trial, CREST) 目前正在有症状高度狭窄 (超声测量狭窄 $\geq 70\%$ 或根据 NASCET 血管造影标准狭窄 $\geq 50\%$) 患者中对 CEA 与 CAS 进行比较。其主要目的是比较随访 4 年期间 CAS 与 CEA 对卒中预防的疗效。在欧洲和澳大利亚正在进行其他一些随机试验。

目前, CAS 已选择性地用于外科手术难以到达部位的狭窄患者、存在显著增加手术风险的内科疾病患者或其他特殊情况 (如放射引起的狭窄或 CEA 后再狭窄)。CAS 也已选择性用于一些动脉夹层分离、纤维肌性增生或 Takayasu 动脉炎病例中。在我们能够提倡广泛使用 CAS 作为颅外颈动脉狭窄患者的常规治疗之前, 还需要更确定性的证据。

推荐

- (1) 对于有近期 TIA 或在近 6 个月内有缺血性卒中病史的同侧高度颈动脉狭窄 (70%~99%) 患者, 推荐由围手术期残疾率和病死率<6%的外科医生实施 CEA (I 级推荐, A 级证据)。对近期有 TIA 或缺血性卒中病史的同侧中度颈动脉狭窄 (50%~69%) 患者, 推荐根据患者的具体因素, 如年龄、性别、伴发疾病以及首发症状的严重程度行 CEA (I 级推荐, A 级证据)。如狭窄<50%, 则无 CEA 指征 (III

级推荐, A 级证据)(表 4)。

- (2) 如 TIA 或卒中患者有 CEA 指征, 建议在 2 周内手术而不是延期手术(IIa 级推荐, B 级证据)。
- (3) 对于高度狭窄(>70%)的有症状患者, 如外科手术难以到达狭窄部位、存在能够显著增加手术风险的内科疾病或其他特殊情况, 如放射引起的狭窄或 CEA 后再狭窄, CAS 并不比内膜切除术逊色, 可考虑行 CAS(IIb 级推荐, B 级证据)。与 CEA 和 CAS 试验中所观察到的情况相似, 由围手术期残废率和病死率为 4%~6%的手术者行 CAS 是合适的(IIa 级推荐, 证据 B 水平)。
- (4) 对于有症状颈动脉闭塞患者, 不推荐常规行 EC/IC 血管旁路移植术(III级推荐, A 级证据)。

3.2 颅外椎基底动脉病变

对于存在颅外椎基底动脉狭窄且虽经内科治疗仍反复发生椎基底动脉 TIA 或卒中的患者, 能实施血运重建手术。对于光滑、无溃疡形成的纤维性同心型椎动脉和颈动脉粥样硬化斑块, 应进行血管内治疗, 已广泛采用预防回缩和再狭窄的支架置入术替代单纯的血管成形术^[185,186]。回顾性病例系列研究表明, 介入操作的技术成功率很高^[187-190]。长期随访资料很有限, 在这种情况下, 做出更确定性的循证推荐尚需要更多的随机研究。

推荐

虽然进行内科治疗(抗栓药、他汀类以及针对危险因素的其他治疗)但仍有症状的颅外椎动脉狭窄患者可考虑行血管内治疗(IIb 级推荐, C 级证据)(表 4)。

3.3 颅内动脉粥样硬化

来自前瞻性研究的资料表明, 有症状颅内动脉粥样硬化患者复发性卒中风险相对较高。EC/IC 血管旁路移植术研究对 352 例大脑中动脉粥样硬化疾病患者随机分组接受血管旁路移植术或阿司匹林内科治疗^[191]。内科治疗组平均随访 42 个月, 其所有类型卒中的发生率为 9.5%, 同侧卒中发生率为 7.8%。华法林阿司匹林有症状颅内疾病(Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Diseases, WASID)研究评价了前瞻性随机分入华法林或阿司匹林治疗的 569 例有症状颅内狭窄患者^[192]。由于安全性原因, 这项研究被迫终止, 表明各组主要终点事件(缺血性卒中、脑出血以及非卒中血管性死亡)无显著差异。另外, 回顾性资料提示, 抗栓治疗无效的有症状颅内狭窄患者

的卒中复发率更高^[193]。

颅内血管成形和(或)支架置入术为快速改善脑血流提供了机会。单中心研究结果提示, 实施血管内治疗的技术成功率很高^[194-198]。这些研究通常是在那些血流动力学显著损害且尽管经过内科治疗但仍有症状的颅内狭窄患者中进行的。尚缺乏更长期的随访研究, 但现有的资料提示, 与内科治疗相比, 血管成形术可能会改善自然病史^[194]。

目前还不清楚在这种情况下, 与单纯血管成形术相比, 支架置入术是否能改善长期临床或血管造影转归。一项前瞻性试验已在颅内和(或)颅外疾病的混合患者群体中对支架置入术进行了评价。椎动脉或颅内动脉有症状动脉粥样硬化损害支架置入术(Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Artery, SSYLVA)试验是一项由公司资助的多中心非随机前瞻性可行性研究, 评价了一种支架对椎动脉或颅内动脉狭窄的治疗效果^[199]。治疗了 43 例颅内动脉(70.5%)和 18 例颅外椎动脉(29.5%)。61 例患者中有 58 例成功放置支架(95%)。30 d 卒中发生率为 6.6%, 无死亡。55 例患者中有 4 例(7.3%)在 30 d 后发生卒中, 其中 1 例是惟一未放置支架的病例。在 37 例颅内动脉狭窄患者中, 有 12 例(32.4%)在 6 个月内发生>50%的再狭窄, 而在 14 例颅外椎动脉狭窄患者中有 6 例(42.9%)。7 例(39%)再狭窄有症状。尽管美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准几种支架用于动脉狭窄患者, 但确定这些介入操作是否具有短期和长期疗效还需要更多的研究。

推荐

对于血流动力学显著损害且尽管经过内科治疗(抗栓药、他汀类以及针对危险因素的其他治疗)但仍有症状的颅内狭窄患者, 血管内治疗[血管成形术和(或)支架置入术]的有效性尚不确定, 需要更多研究(IIb 级推荐, C 级证据)(表 4)。

4 心源性栓塞患者的内科治疗

由各种心脏疾病引起的心源性脑栓塞约占缺血性卒中的 20%, 其中约半数患者有非瓣膜性 AF 病史, 1/4 有瓣膜性心脏病史, 近 1/3 有左心室附壁血栓^[200]。左心室来源的栓子中有 60%与急性 MI 有关^[200]。在前壁 MI 后最初 2 周内, 约 1/3 患

者出现腔内血栓,在累及左心室尖部的大面积梗死中这一比例甚至更高^[201]。室性血栓也可见于那些冠状动脉疾病、高血压或其他类型扩张型心肌病引起的慢性室性功能障碍的患者。充血性心力衰竭累及超过 4 百万的美国人,使卒中风险增高 2~3 倍,与约 10%的缺血性卒中事件有关^[202]。

一般来说,伴有心脏疾病的脑梗死患者复发卒中中的风险很高。由于经常难以确定确切的发病机制,因此很难选择应用抗血小板药还是抗凝药。对于有高危心源性栓塞源的缺血性卒中患者,一般应予抗凝药治疗以预防复发。

在制定伴有其他心脏疾病的卒中或 TIA 患者的治疗计划时,应参考其他 AHA 声明中有关心脏疾病处理的推荐^[203-208]。

4.1 AF

持续性 AF 和阵发性 AF 都是首发性和复发性卒中的强烈预测因素。每年有超过 75 000 例卒中患者是 AF 所致。据估计,AF 约累及 2 百万美国人,其患病率随着年龄的增长而增高,从而成为老年人中最常见的心律失常类型。来自 AF 临床试验的资料表明,年龄、近期充血性心力衰竭、高血压、糖尿病以及既往血栓栓塞病史能确定 AF 患者中的动脉血栓栓塞高危群体。也已经证实,超声心动图显示的左心室功能障碍、左心房大小、二尖瓣环钙化(mitral annular calcification, MAC)、自发性回声增强(spontaneous echo contrast)和左心房血栓能预测血栓栓塞风险的增加。总之,既往有卒中或 TIA 病史的患者卒中风险最高(RR=2.5)。

多中心临床试验证实,在非瓣膜性 AF 患者血栓栓塞事件的预防中,华法林的治疗效果优于安慰剂。对 5 项比较华法林与对照组的一级预防试验的合并分析资料已经发表^[209]。业已证实,不同研究之间华法林的疗效是一致的,年卒中发生率从对照组患者的 4.5%降至剂量调整华法林组的 1.4%(绝对风险降低),总体 RR 降低 68%(95% CI 50%~90%)。这一绝对风险降低率相当于每年每治疗 1 000 例患者能预防 31 例患者发生缺血性卒中。总体来说,已经证实华法林是相对安全的,年严重出血发生率为 1.3%,相比之下,服用安慰剂和阿司匹林的患者为 1%。

AF 患者应用口服抗凝药预防卒中的最佳抗凝强度为国际标准化比率(international normalized

ratio, INR) 2.0~3.0。1 项大样本病例对照研究^[210]和 2 项 RCT^[211,212]结果提示,INR 低于 2.0 时口服抗凝药的效果显著下降。遗憾的是,有相当一部分 AF 患者的抗凝强度低于治疗水平,因此不能充分保护患者不发生卒中。

与华法林相比,支持阿司匹林疗效的证据强度明显较弱。对 3 项试验资料的合并分析表明,估计的 RR 比安慰剂降低 21%(95% CI 0%~38%)。目前,有关在阿司匹林过敏的 AF 患者中应用替代性抗血小板药进行卒中预防的功绩的资料很少^[213]。一项正在进行的研究——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(Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE)——正在 AF 患者中对联合应用氯吡格雷和阿司匹林的安全性和有效性进行评价。

欧洲心房颤动试验(European Atrial Fibrillation Trial, EAFT)证实,抗凝治疗在伴有 AF 的近期 TIA 或小卒中患者的卒中预防中优于阿司匹林^[214]。因此,除非有明确的禁忌证,有近期卒中或 TIA 的 AF 患者都应接受长期抗凝治疗而非抗血小板治疗。没有证据表明,与单纯抗凝治疗相比,抗凝治疗联合一种抗血小板药能降低卒中的风险。

华法林的治疗剂量范围很窄,加上与多种食物和药物存在相互作用,因此需要经常监测 INR 并调整剂量。华法林的这些缺点造成了其应用明显不够充分的状况,即使是在高危患者中亦如此。因此,需要更易于使用的替代性疗法。

西美加群(ximelagatran)是一种口服给药的直接凝血酶抑制剂,药物代谢动力学稳定,不依赖于肝 P450 酶系统,与药物和食物相互作用的可能性较小。2 项大型研究——心房颤动患者使用口服直接凝血酶抑制剂西美加群预防卒中(Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients With Atrial Fibrillation, SPORTIF)-III 和-V^[215]——在伴有 AF 的高危患者中对西美加群与剂量调整(INR 2~3)的华法林进行了比较。这些试验总共包括 7 329 例患者。西美加群以固定剂量 36 mg/d 2 次/d 给药而且不监测凝血指标。SPORTIF-III 是一项开放标记试验,在欧洲、亚洲和澳大利亚的 23 个国家对 3 407 例患者随机分组进行治疗。SPORTIF-V 是一项双盲试验,其他方面的研究设计与 SPORTIF-III 相同,在北美对 3 922 例随机

表 5 对心源性栓塞性卒中患者的推荐

危险因素	推荐	证据等级
AF	对于伴有持续性或阵发性(间歇性)AF的缺血性卒中或TIA患者,推荐应用剂量调整(目标INR=2.5,范围2.0~3.0)的华法林进行抗凝治疗	I级推荐, A级证据
急性MI和左心室血栓	对于不能接受口服抗凝治疗的患者,推荐给予阿司匹林325 mg/d	I级推荐, A级证据
	对于伴左心室附壁血栓(由超声心动图或其他心脏影像学确诊)的急性MI导致的缺血性卒中或TIA患者,应用口服抗凝药是合适的,目标INR为2.0~3.0,至少持续3个月,最长为1年	IIa级推荐, B级证据
心脏病	对于在口服抗凝治疗期间仍然出现缺血性冠状动脉疾病的患者,应用联合应用阿司匹林,最大剂量为162 mg/d	IIa级推荐, A级证据
	对于伴有扩张型心脏病的缺血性卒中或TIA患者,可考虑应用华法林(INR 2.0~3.0)或抗血小板治疗用于复发性卒中的预防	IIb级推荐, C级证据
瓣膜性心脏病		
风湿性二尖瓣病变	对于伴有风湿性二尖瓣病变的缺血性卒中或TIA患者,无论是否存在AF,长期华法林治疗(目标INR=2.5,范围2.0~3.0)都是合适的	IIa级推荐, C级证据
	不应在华法林基础上常规加用抗血小板药以避免额外的出血风险	III级推荐, C级证据
	对于伴有风湿性二尖瓣病变的缺血性卒中或TIA患者,无论是否存在AF,如在服用华法林期间仍然出现复发性栓塞,建议加用阿司匹林81 mg/d	IIa级推荐, C级证据
二尖瓣脱垂	对于有缺血性卒中或TIA病史的二尖瓣脱垂患者,抗血小板治疗是合适的	IIa级推荐, C级证据
MAC	对于伴有钙化的MAC的缺血性卒中或TIA患者,可考虑进行抗血小板治疗	IIb级推荐, C级证据
	对于MAC导致二尖瓣反流的非AF患者,可考虑进行抗血小板或华法林治疗	IIb级推荐, C级证据
主动脉瓣病变	对于伴有主动脉瓣病变且无AF的缺血性卒中或TIA患者,可考虑进行抗血小板治疗	IIb级推荐, C级证据
人工心脏瓣膜	对于现代人工机械瓣膜置换术后的缺血性卒中或TIA患者,推荐以目标INR 3.0(范围2.5~3.5)进行口服抗凝治疗	I级推荐, B级证据
	对于在足量口服抗凝药治疗期间仍然出现缺血性卒中或全身性栓塞的人工机械瓣膜置换术后患者,在口服抗凝药基础上加用阿司匹林75~100 mg/d并维持目标INR 3.0(范围2.5~3.5)是合适的	IIa级推荐, B级证据
	对于生物瓣膜置换术后发生缺血性卒中或TIA的患者,再未发现其他血栓栓塞病因的情况下,应用华法林进行抗凝治疗(INR 2.0~3.0)可能是合适的	IIb级推荐, C级证据

分组进行治疗。约25%的患者有卒中或TIA病史。在这2项试验中,西美加群的疗效并不比华法林逊色,而且出血并发症更少。在对SPORTIF-III和SPORTIF-V的合并分析中,在超过11 346患者·年(平均18.5个月)的随访期间,西美加群组主要转归事件(缺血性卒中、出血性卒中和全身栓塞事件的联合终点)年发生率为1.62%,而华法林组为1.65%(差异为-0.03, 95% CI -0.50~0.44; $P=0.94$)。在既往有卒中病史的患者中,西美加群组($n=786$)年主要转归事件发生率为2.83%,华法林组为3.27%($n=753$, $P=0.63$)。2个治疗组之间出血性卒中、致死性出血或其他严重出血的发生率无显著差异,但西美加群组轻微出血和严重出血联合发生率显著较低(每年31.7%对38.7%, $P<0.0001$)。约6%的西美加群组患者血浆丙氨酸转氨酶水平短暂性升高3倍以上,通常出现在6个月内。

SPORTIF-III和-V的结果证实,西美加群36 mg/d 2次/d疗效与控制良好、剂量调整的华法林(INR 2~3)相当。由于西美加群无需抗凝监测或调整剂量,因此比剂量调整的华法林更容易管理;不过,需要监测肝酶削弱了其方便使用的优点。

在撰写本指南时,FDA和某些欧洲管理局尚未批准西美加群的应用;因此,它将不会出现在推荐中。

现有的资料并未表明心源性卒中急性期应用抗凝药的疗效优于抗血小板药^[18]。需要更多的试验来证明某些复发性栓塞高危亚组患者能否从紧急抗凝治疗中获益。

尚没有资料针对AF患者在卒中或TIA后何时开始口服抗凝治疗这一问题进行探讨。在EAFT中^[214],约半数患者的口服抗凝治疗在发病后14 d内开始。这项试验的对象为有小卒中或TIA病史的AF患者。一般来说,我们推荐在缺血性卒中或TIA后2周内开始口服抗凝治疗;然而,对大面积梗死或高血压未控制的患者,进一步延迟使用口服抗凝药可能比较合适。

对于尽管经过抗凝治疗仍然发生缺血性卒中或TIA的AF患者,尚无资料提示提高抗凝强度或加用一种抗血小板药能对将来的缺血性事件提供额外的保护作用。另外,这2种策略都会增加出血风险。

在伴有AF的缺血性卒中患者中,约1/3是其他潜在病因所致,如颈动脉狭窄。对于这些患者,处理决策应集中于最可能的卒中来源上。在很多

病例中,进行抗凝治疗(由于存在 AF)和其他治疗(如 CEA)是适当的。

推荐

- (1) 对于伴有持续性或阵发性(间歇性) AF 的缺血性卒中或 TIA 患者,推荐应用剂量调整(目标 INR=2.5,范围 2.0~3.0)的华法林进行抗凝治疗(I 级推荐, A 级证据)(表 5)。
- (2) 对于不能接受口服抗凝治疗的患者,推荐给于阿司匹林 325 mg/d(I 级推荐, A 级证据)。

4.2 急性 MI 和左心室血栓

卒中或全身性栓塞在单纯性 MI 患者中并不常见,但在并发左心室血栓的急性 MI 患者中其发生率可高达 12%。前壁梗死患者中的发生率要高于下壁梗死,大面积前侧壁梗死患者中的发生率可达 20%^[216]。在最初 1~3 个月内活动性血栓形成期间的栓塞发生率最高,而对于伴有持续性心肌功能障碍、充血性心力衰竭或 AF 的患者,即使在急性期之后,栓塞风险仍然很高。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,但这些永久性血栓中只有相对较小一部分与后来的栓塞事件有关。根据 ACC/AHA 关于 ST 段抬高型 MI 的指南,应联合应用阿司匹林和口服抗凝药。

推荐

- (1) 对于伴左心室附壁血栓(超声心动图或其他心脏影像学确诊)的急性 MI 导致的缺血性卒中或 TIA 患者,应用口服抗凝药是合适的,目标 INR 为 2.0~3.0,至少持续 3 个月,最长为 1 年(IIa 级推荐, B 级证据)。
- (2) 对于在口服抗凝治疗期间仍然出现缺血性冠状动脉疾病的患者,应联合应用阿司匹林,最大剂量为 162 mg/d(IIa 级推荐, A 级证据)。

4.3 心脏病

左心室收缩功能受损时,每搏输出量的减少造成了左心室内血液相对淤滞的环境,进而可能激活凝血过程和增加血栓栓塞事件风险。心肌病的病因可能是冠状动脉疾病引起的缺血或梗死,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。尽管未发现卒中发生率与心力衰竭的严重程度有关,但 2 项大型研究确实表明卒中发生率与射血分数(ejection fraction, EF)成反比^[217,218]。在存活者与心室增大(Survival and

Ventricular Enlargement, SAVE)研究中^[217,218], EF 为 29%~35%者年卒中发生率为 0.8%,而 EF≤28%者为 1.7%。EF 每下降 5%,卒中风险就增高 18%。这些结果主要适用于男性,他们占试验受试者的 80%以上。剔除了 AF 患者的左心室功能障碍研究(Studies of Left Ventricular Dysfunction, SOLVD)资料的回顾性分析^[51]发现,女性 EF 每降低 10%,血栓栓塞事件风险就增高 58%,而男性的卒中风险未显著增高。

在非缺血性扩张型心肌病患者中,卒中发生率看来与那些由缺血性心脏病引起的心肌病患者相似。估计每年约有 72 000 例首发卒中事件与左心室收缩功能障碍有关,据报道,心力衰竭患者 5 年卒中复发率高达 45%^[118]。有时,医生会给予心肌病患者华法林以预防心源性栓塞事件;然而,没有随机临床研究证实抗凝治疗的有效性,在心力衰竭或左心室 EF 减少患者中应用华法林还存在相当大的争议^[219,220]。一些试验已经开始着手探讨这一问题^[221-223]。心力衰竭华法林/阿司匹林研究(Warfarin/Aspirin in Heart Failure, WASH)的主要目的是证实其可行性,并帮助设计一项更大规模的转归研究^[217]。这项研究表明,各组之间的主要转归事件(死亡、非致死性 MI 或非致死性卒中)无显著差异,随机分配至非抗栓治疗、阿司匹林和华法林组的发生率分别为 26%、32%和 26%。慢性心力衰竭患者华法林和抗血小板治疗试验(Warfarin and Aspirin Therapy in Chronic Heart Failure Trial, WATCH)^[218]旨在评价抗凝治疗在窦性心律且 EF≤35%的有症状心力衰竭患者中的有效性。患者随机分组接受开放标记的华法林治疗(目标 INR 2.5~3.0)或双盲抗血小板治疗(阿司匹林 162 mg 或氯吡格雷 75 mg)。由于计划募集 4 500 例受试者,但最终只募集到 1 587 例患者,因此这项试验被迫提前终止,导致检验其最初研究目的的能力下降。

总共包括 4 618 例 MI 患者的 2 项研究^[224,225]发现,在 37 个月的随访中,与安慰剂相比,华法林可使卒中风险降低 55%^[224]和 40%^[225]。在 SAVE 研究中,与非抗栓治疗相比,华法林和阿司匹林(单独给予)都能降低卒中风险^[218]。在非缺血性心肌病和缺血性心肌病患者中,华法林降低卒中风险的效果看起来是相似的^[226]。阿司匹林能使卒中发生率降低约 20%^[227]。可用于预防复发性卒中的抗血小板药包括单用阿司匹林(50~325 mg/d)、联合应用阿司匹林(25 mg, 2 次/d)+缓释型双嘧

达莫(200 mg, 2次/d)以及氯吡格雷(75 mg/d)。

正在进行的华法林与阿司匹林用于心脏射血分数降低患者(Warfarin Versus Aspirin for Reduced Cardiac Ejection Fraction, WARCEF)研究的主要终点指标为死亡和卒中,募集既往有或无卒中病史的患者。这项试验没有足够的统计学效能来判断华法林在降低卒中风险方面是否有效;然而,根据其他试验的合并分析结果,我们可能能够针对这一问题得出一些结论。尽管长期抗凝治疗存在出血风险,但回顾性资料提示,华法林可降低左心室功能受损患者的病死率以及初发和复发性缺血性卒中的发生率。

推荐

对于伴有扩张型心肌病的缺血性卒中或TIA患者,可考虑应用华法林(INR 2.0~3.0)或抗血小板治疗用于复发性卒中的预防(IIb级推荐, C级证据)(表5)。

4.4 瓣膜性心脏病

抗栓治疗能降低但不能消除瓣膜性心脏病患者的卒中和全身性栓塞风险。与涉及抗栓治疗的所有情况一样,各种类型的天然瓣膜性心脏病以及机械和生物瓣膜置换术患者的血栓栓塞风险必须与出血风险相权衡。由于血栓栓塞的发生率和永久性后遗症通常比出血并发症更严重,因此通常推荐应用抗凝治疗,尤其是当患者伴有AF时^[228]。

4.4.1 风湿性二尖瓣病变

对于既往有栓塞事件病史的风湿性二尖瓣病变患者,有30%~65%会出现复发性栓塞^[229-232]。60%~65%的复发事件发生在第1年内^[229,230],大多数是在6个月内。二尖瓣成形术并不能消除血栓栓塞风险^[233,234],因此,对于在术前需要长期抗凝治疗的患者而言,成功的瓣膜成形术后仍需要继续抗凝治疗。尽管尚未在随机试验中进行评价,但多项观察性研究已报道长期抗凝治疗能有效降低风湿性二尖瓣病变患者的全身性栓塞风险^[235-238]。业已证实,在经食管超声心动图发现左心房血栓的二尖瓣狭窄患者中进行长期抗凝治疗能使左心房血栓消失^[239]。血栓较小和纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)功能分级较低是血栓溶解的独立预测因素^[239]。已有关于瓣膜性心脏病患者处理的ACC/AHA声明^[240]。

推荐

(1) 对于伴有风湿性二尖瓣病变的缺血性卒中

或TIA患者,无论是否存在AF,长期华法林治疗(目标INR=2.5,范围2.0~3.0)都是合适的(IIa级推荐, C级证据)。不应在华法林基础上常规加用抗血小板药以避免额外的出血风险(III级推荐, C级证据)。

(2) 对于伴有风湿性二尖瓣病变的缺血性卒中或TIA患者,无论是否存在AF,如在服用华法林期间仍然出现复发性栓塞,建议加用阿司匹林81 mg/d(IIa级推荐, C级证据)(表5)。

4.4.2 二尖瓣脱垂

二尖瓣脱垂是成人最常见的瓣膜病^[241]。尽管通常没有危害,但有时是有症状的,能出现严重的并发症。已经有过在二尖瓣脱垂患者中出现血栓栓塞现象同时未发现其他病因的报道^[242-246]。尚无随机试验针对这类特殊的卒中或TIA患者亚组中选择性抗栓治疗的效果进行探讨。因此,关于使用抗血小板药对总体卒中和TIA患者疗效的证据做出下列推荐。

推荐

对于有缺血性卒中或TIA病史的二尖瓣脱垂患者,抗血小板治疗是合适的(IIa级推荐, C级证据)(表5)。

4.4.3 MAC

MAC^[247]在女性中多见,有时伴有严重的二尖瓣反流,是二尖瓣狭窄的一种不太常见的非风湿性病因。MAC患者也易患心内膜炎、传导障碍、心律失常、栓塞现象和钙化性主动脉狭窄^[247-253]。尽管全身性栓塞和脑栓塞的发生率还不清楚^[249-251,254-256],但已在尸检中发现严重钙化的二尖瓣环组织上存在血栓,超声检查在发生脑缺血事件的MAC患者的左心室流出道中发现回声密度^[250,254]。除血栓栓塞风险外,从钙化的二尖瓣环上脱落的纤维钙化性骨赘也可能导致栓塞^[249,251,255]。钙化性栓塞和血栓性栓塞的相对发生率还不清楚^[249,256]。由于没有什么理由相信抗凝治疗能有效预防钙化性栓塞,因此MAC患者抗栓治疗的基本原理主要与血栓栓塞的发生率有关。

在缺乏随机试验的情况下,根据观察性研究,认为抗凝治疗可考虑用于有血栓栓塞病史的MAC患者。然而,如二尖瓣环病变很轻微或者明确地确定栓塞是由钙化而非血栓所致,那么在非AF患者中进行抗凝治疗的风险将超过其益处。大

多数有卒中或 TIA 病史的单纯性 MAC 患者可能最好是进行抗血小板治疗。对于在应用抗血小板药或华法林治疗期间仍然反复发生栓塞事件或发现存在多发性钙化栓塞的患者,应考虑行瓣膜置换术。

推荐

- (1) 对于伴有钙化的 MAC 的缺血性卒中或 TIA 患者,可考虑进行抗血小板治疗(IIb 级推荐, C 级证据)。
- (2) 对于 MAC 导致二尖瓣反流的非 AF 患者,可考虑进行抗血小板或华法林治疗(IIb 级推荐, C 级证据)(表 5)。

4.4.4 主动脉瓣病变

在单纯性主动脉瓣病变患者中,临床检测到的全身性栓塞越来越多见(由微栓子或钙化栓子所致)^[257]。在 165 例钙化性主动脉狭窄患者的尸检研究中发现有 31 例(19%)全身性栓塞,心脏和肾脏栓塞最常见,但多数栓塞与临床观察到的事件无关^[258]。由于其体积很小,因此看来很难检测到从严重钙化和狭窄的主动脉瓣上脱落的钙化微栓子,除非在视网膜动脉中看到它们。在没有相关的二尖瓣病变或 AF 时,主动脉瓣病变患者的全身性栓塞很少见。尚无随机试验针对伴有主动脉瓣病变的卒中患者进行研究,因此下列推荐是基于更大规模的卒中和 TIA 患者的抗血小板治疗试验。

推荐

- 对于伴有主动脉瓣病变且无 AF 的缺血性卒中或 TIA 患者,可考虑进行抗血小板治疗(IIb 级推荐, C 级证据)(表 5)。

4.4.5 人工心脏瓣膜

许多种人工心脏瓣膜都已在临床上使用,所有这些均需要抗栓预防治疗。有关过去人工瓣膜类型的详细信息超出了本文的范围。人工心脏瓣膜患者口服抗凝治疗有效的最可靠的证据来自一项对患者随机分组后接受为期 6 个月的华法林(抗凝强度不确定)或包含阿司匹林的 2 种抗血小板治疗方案之一的临床试验^[259]。抗血小板组血栓栓塞并发症更多见(RR 60%~79%),但华法林组出血发生率最高。根据修补材料的类型和位置、抗凝治疗的强度以及联合应用血小板抑制剂,其他研究得出了不同的结果。没有专门针对卒中二级预防的研究。

在 2 项心脏瓣膜修补术患者的随机研究中,

联合应用双嘧达莫+华法林治疗能降低全身性栓塞的发生率^[260,261],联合应用双嘧达莫(450 mg/d)+阿司匹林(3.0 g/d)能降低血栓栓塞事件的发生率^[262]。一项在 148 例心脏瓣膜修补术患者中对联合应用阿司匹林(1.0 g/d)+华法林与单用华法林进行比较的随机研究发现,联合治疗组栓塞发生率显著降低^[213]。另一项试验表明,联合应用阿司匹林(100 mg/d)+华法林(INR 3.0~4.5)的效果优于单用华法林^[263]。小剂量阿司匹林与高强度华法林治疗联合应用能降低所有原因引起的病死率、心血管病死率和卒中发生率,但轻微出血的发生率增高;包括脑出血在内的严重出血未达到统计学差异。

欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology)指南^[264]要求抗凝强度应与具体的人工瓣膜类型的血栓栓塞风险相匹配。对于第 1 代瓣膜,推荐目标 INR 为 3.0~4.5;对于用于二尖瓣的第 2 代瓣膜,推荐目标 INR 为 3.0~3.5,而用于主动脉瓣的第 2 代瓣膜,推荐目标 INR 为 2.5~3.0。2004 年 ACCP 指南^[265]推荐:对于人工机械瓣膜,目标 INR 为 2.5~3.5;对生物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 也已联合发布了类似的指南。

推荐

- (1) 对于现代人工机械瓣膜置换术后的缺血性卒中或 TIA 患者,推荐以目标 INR 3.0(范围 2.5~3.5)进行口服抗凝治疗(I 级推荐, B 级证据)。
- (2) 对于在足量口服抗凝药治疗期间仍然出现缺血性卒中或全身性栓塞的人工机械瓣膜置换术后患者,在口服抗凝药基础上加用阿司匹林 75~100 mg/d 并维持目标 INR 3.0(范围 2.5~3.5)是合适的(IIa 级推荐, B 级证据)。
- (3) 对于生物瓣膜置换术后发生缺血性卒中或 TIA 的患者,在未发现其他血栓栓塞病因的情况下,应用华法林进行抗凝治疗(INR 2.0~3.0)可能是合适的(IIb 级推荐, C 级证据)(表 5)。

5 非心源性栓塞性卒中或 TIA 患者(动脉粥样硬化性、腔隙性或病因不明性梗死)的抗栓治疗

5.1 抗血小板药

已有 4 种抗血小板药被证实能降低卒中或 TIA 后的缺血性卒中风险,并且得到 FDA 批准用于该适应证。在对 21 项抗血小板治疗与安慰剂进

行比较的随机试验(总共包括18 270例有卒中或TIA病史的患者)结果的一项汇总分析中,抗血小板治疗能使非致死性卒中的相对风险降低28%,致死性卒中相对风险降低16%^[266]。

5.1.1 阿司匹林

剂量范围为50~1 300 mg/d的阿司匹林在预防卒中或TIA后的缺血性卒中方面均有效^[214,267,268]。2项RCT在卒中或TIA患者中对不同剂量的阿司匹林(1 200 mg/d比300 mg/d, 283 mg/d比80 mg/d)进行了比较^[269,270]。在这2项试验中,大剂量和小剂量阿司匹林在预防血管性事件方面的效果相似。然而,大剂量阿司匹林的胃肠道出血的风险较高^[43,266]。

5.1.2 噻氯匹定

噻氯匹定是一种噻吩吡啶类抗血小板药,已有3项随机试验在脑血管病患者中对其进行过评价。加拿大噻氯匹定研究(Canadian American Ticlopidine Study, CATS)^[271]在1 053例缺血性卒中患者中比较了噻氯匹定(250 mg, 2次/d)与安慰剂预防卒中、MI或血管性死亡的效果,发现噻氯匹定能使上述联合转归事件风险的RR降低23%。噻氯匹定阿司匹林卒中研究(ticlopidine Aspirin Stroke Study, TASS)^[272]在3 069例近期小卒中或TIA患者中比较了噻氯匹定(250 mg, 2次/d)与阿司匹林(650 mg, 2次/d)的疗效。在这项研究的3年随访期间,噻氯匹定使卒中RR降低21%,使卒中、MI或血管性死亡组成的联合转归事件风险轻微和非显著性地降低9%。最后,非洲裔美国人阿司匹林卒中预防研究(African American Aspirin Stroke Prevention Study, AAASPS)^[273]募集了1 800例近期非心源性栓塞性缺血性卒中黑人患者,随机分组接受噻氯匹定(250 mg, 2次/d)与阿司匹林(650 mg, 2次/d)治疗,发现2年时由卒中、MI或血管性死亡组成的联合风险无显著差异。

噻氯匹定最常见的不良反应是腹泻(约12%)、其他胃肠道症状和皮疹,出血并发症发生率与阿司匹林相似。在CATS和TASS中,噻氯匹定组约有2%的患者出现中性粒细胞减少症;不过只有不到1%为重度,并且停药后均会缓解。也已有血栓形成性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)的报道。

5.1.3 氯吡格雷

缺血事件高危患者氯吡格雷与阿司匹林比较

(Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, CAPRIE)试验^[274]对氯吡格雷与阿司匹林的疗效进行了比较。超过19 000例卒中、MI或周围血管病患者随机分组接受阿司匹林325 mg/d或氯吡格雷75 mg/d治疗。与阿司匹林组相比,氯吡格雷组主要终点事件(由缺血性卒中、MI或血管性死亡组成的联合转归指标)减少8.7%($P=0.043$)。然而,在对既往有卒中病史患者进行的亚组分析中,氯吡格雷导致的风险降低较小而且无统计学意义。2项事后分析表明,与阿司匹林相比,糖尿病患者和先前存在缺血性卒中或MI(入组事件发生之前)的患者能从氯吡格雷中获得更多的益处^[275,276]。

总体而言,氯吡格雷的安全性与阿司匹林相当。与噻氯匹定一样,氯吡格雷组腹泻和皮疹比阿司匹林组更多见,但胃肠道症状和出血较少。氯吡格雷一般不会出现中性粒细胞减少,但已有一些TTP的报道^[277]。

5.1.4 双嘧达莫+阿司匹林

一些小样本试验已在包括脑缺血患者的人群中对联合应用双嘧达莫+阿司匹林的疗效进行过评价。法国图卢兹研究(French Toulouse Study, FTS)^[278]募集了440例有TIA病史的患者。发现阿司匹林900 mg/d组、联合应用阿司匹林+双氢麦角胺组、联合应用阿司匹林+双嘧达莫组以及单用双氢麦角胺组之间的转归无明显差异。

AICLA(Accidents ischémiques cérébraux liés à l'athérosclérose)试验^[279]对604例TIA和缺血性卒中患者随机分组接受安慰剂、阿司匹林(1 000 mg/d)以及联合应用阿司匹林(1 000 mg/d)+双嘧达莫(225 mg/d)治疗。与安慰剂组相比,阿司匹林和联合应用阿司匹林+双嘧达莫治疗降低缺血性卒中风险的效果相似。因此,在阿司匹林基础上加用双嘧达莫没有明显的益处。欧洲卒中预防研究(European Stroke Prevention Study, ESPS)-1^[280]对2 500例患者随机分组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,联合治疗能使卒中和死亡的联合风险降低33%,单独的卒中风险降低38%。由于ESPS-1未设置阿司匹林组,因此不可能评价加用双嘧达莫的益处。

ESPS-2^[267]采用析因设计对6 602例既往有卒中或TIA病史的患者随机分组,双嘧达莫的剂型和阿司匹林的剂量与ESPS-1不同。治疗组包括:

(1) 阿司匹林 50 mg/d + 缓释型双嘧达莫 400 mg/d; (2) 单用阿司匹林; (3) 单用缓释型双嘧达莫; (4) 安慰剂。阿司匹林组卒中风险显著降低 18%, 缓释型双嘧达莫组降低 16%, 联合治疗组降低 37%。任何一种干预措施都不能降低单独的死亡风险。在降低卒中复发方面, 联合治疗优于单用阿司匹林 (23%) 和单用双嘧达莫 (25%)。

头痛是缓释型双嘧达莫最常见的不良反应。双嘧达莫不会明显增加出血风险。尽管在稳定型心绞痛患者中缓释型双嘧达莫的应用还存有疑虑, 但 ESPS-2 的事后分析表明, 与阿司匹林或安慰剂相比, 缓释型双嘧达莫并不增加心脏不良事件^[202,281]。虽然联合治疗组阿司匹林剂量只有 50 mg/d, 低于心脏病患者的推荐剂量 (75 mg/d), 但是没有临床资料提示增加阿司匹林用量能改变这种联合治疗方案的安全性和有效性。

5.1.5 氯吡格雷+阿司匹林

最近报道了在 TIA 或卒中高危患者中应用氯吡格雷处理动脉粥样硬化性血栓形成 (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients With TIA or Stroke, MATCH) 试验^[282]的结果。既往有卒中或 TIA 病史并且伴有其他危险因素 7 799 例患者随机分组接受氯吡格雷 75 mg/d 以及联合应用氯吡格雷 75 mg/d+阿司匹林 75 mg/d 治疗。主要转归指标为由缺血性卒中、MI、血管性死亡或因缺血性事件再次入院组成的联合终点。结果表明, 与单用氯吡格雷相比, 联合治疗在减少主要转归指标或任何次要转归指标方面均没有显著的益处。联合治疗组严重出血风险显著高于单用氯吡格雷组, 致死性出血绝对值增高 1.3%。尽管大多数指南认为在急性冠状动脉综合征后联合应用氯吡格雷+阿司匹林的疗效要优于单用阿司匹林, 并且推荐持续治疗 12 个月, 但 MATCH 研究的结果并未发现在卒中和 TIA 存活者中也有类似的风险效益比。

5.1.6 口服抗血小板治疗的选择

一些因素可指导在 TIA 或缺血性卒中后最初时选择一种具体的抗血小板药治疗的决策。伴随疾病、不良反应和费用可影响开始应用阿司匹林、联合应用阿司匹林+双嘧达莫或是氯吡格雷的治疗决策。阿司匹林价格便宜, 这可能会影响长期依从性^[283,284]。然而, 从一种更广阔的社会角度来

看, 即使与阿司匹林相比能略微降低血管性事件风险, 就能使得联合应用双嘧达莫+阿司匹林或氯吡格雷比较划算^[285]。对于因过敏或胃肠道不良反应而不能耐受阿司匹林的患者, 氯吡格雷是一种合适的选择。一些患者会因为持续性头痛而不能耐受双嘧达莫。联合应用阿司匹林+氯吡格雷可能适用于近期冠状动脉综合征或血管支架置入术后患者^[286]。一些试验正在对氯吡格雷与联合应用阿司匹林+缓释型双嘧达莫进行直接比较, 也有些试验正在卒中患者中对联合应用阿司匹林+氯吡格雷的疗效进行评价。目前, 卒中和 TIA 患者的抗血小板治疗选择应个体化。

5.2 口服抗凝药

随机试验已对口服抗凝药在非心源性栓塞性卒中患者 (包括大动脉粥样硬化、穿支小动脉疾病和病因不明性梗死导致的卒中) 中预防复发性卒中的作用进行了探讨。可逆性缺血卒中预防试验 (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, SPIRIT)^[287,288]在 1 316 例患者中对高强度口服抗凝治疗 (INR 3.0~4.0) 与阿司匹林 (30 mg/d) 进行了比较, 由于抗凝治疗组的出血风险显著增高而提前终止。这项试验被更名为欧洲-澳大利亚可逆性缺血卒中预防试验 (European-Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, ESPRIT), 以较低剂量的华法林 (INR 2~3) 与阿司匹林 (30~325 mg/d) 或阿司匹林+缓释型双嘧达莫 (200 mg, 2 次/d) 相比较继续进行。

华法林阿司匹林复发性卒中研究 (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study, WARSS)^[289]在 2 206 例非心源性栓塞性卒中患者中比较了华法林 (INR 1.4~2.8) 与阿司匹林 (325 mg/d) 的疗效。这项多中心双盲随机试验未发现 2 种治疗方案在预防复发性卒中或死亡方面有显著差异 (华法林 17.8%, 阿司匹林 16.0%)。华法林组严重出血发生率与阿司匹林组也无显著差异 (分别为每年 2.2%和 1.5%)。对多个亚组进行了评价, 在各种基线卒中亚型 (包括大动脉粥样硬化性卒中和病因不明性卒中) 之间未发现疗效证据。虽然 2 个治疗组之间没有明显差异, 但考虑到在社区环境下出血风险会潜在增高以及凝血监测方面的费用, 因此推荐在非心源性栓塞性卒中患者中选择抗血小板药而不是抗凝药。

出于华法林组患者的安全性考虑, WASID 提

前终止。这项试验旨在检测华法林(目标 INR 2~3, 平均 2.5)与阿司匹林对于血管造影证实颅内动脉狭窄超过 50%患者的疗效。在研究终止时, 与阿司匹林相比, 华法林的不良事件发生率显著增加, 而且不能提供任何益处。在平均 1.8 年的随访期间, 阿司匹林组各种不良事件发生率均低于华法林组: 死亡(4.3%比 9.7%; HR=0.46, 95% CI 0.23~0.90; $P=0.02$)、严重出血(3.2%比 8.3%; HR=0.39, 95% CI 0.18~0.84; $P=0.01$)、MI 或猝死(2.9%比 7.3%; HR=0.40, 95% CI 0.18~0.91; $P=0.02$)。2 个治疗组均约有 22% 的患者出现主要终点事件(缺血性卒中、脑出血、非卒中血管性死亡)(HR=1.04, 95% CI 0.73~1.48; $P=0.83$)^[290]。

推荐

- (1) 对于非心源性栓塞性缺血性卒中或 TIA 患者, 推荐应用抗血小板药而不是口服抗凝药降低复发性卒中和其他心血管事件风险(I 级推荐, A 级证据)。阿司匹林(50~325 mg/d)、联合应用阿司匹林+缓释型双嘧达莫以及氯吡格雷都是公认的初始治疗选择(IIa 级推荐, A 级证据)。
- (2) 与单用阿司匹林相比, 联合应用阿司匹林+缓释型双嘧达莫以及氯吡格雷都是安全的。根据直接比较试验, 建议用联合应用阿司匹林+缓释型双嘧达莫替代单用阿司匹林(IIa 级推荐, A 级证据), 可考虑用氯吡格雷替代单用阿司匹林(IIb 级推荐, B 级证据)。还没有充分的证据对阿司匹林之外抗血小板药之间的选择做出循证推荐。应根据患者的危险因素、耐受性和其他临床特征, 个体化选择抗血小板药。
- (3) 对于缺血性卒中和 TIA 患者, 在氯吡格雷基础上加用阿司匹林会增加出血风险, 不推荐常规应用这种联合方案。
- (4) 对于阿司匹林过敏的患者, 应用氯吡格雷是合适的。
- (5) 对于正在服用阿司匹林期间仍然发生缺血性卒中的患者, 没有证据表明增加阿司匹林剂量能提供额外的益处。虽然替代性抗血小板药经常考虑用于非心源性栓塞患者, 但还没有一种单独的药物或联合方案在服用阿司匹林期间仍然发生缺血事件的

患者中进行过研究(表 6)。

6 其他特殊情况下卒中患者的治疗

6.1 动脉夹层分离

现在认识到, 颈动脉和椎动脉夹层分离是相对常见的卒中病因, 尤其是在年轻患者中。尽管颈部和脊柱外伤通常与这种夹层分离有关, 但至少半数存在夹层分离的卒中患者没有明确的颈部外伤史^[291,292]。影像学检查, 如 MRI 和应用脂肪饱和技术的磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)目前已广泛用于这种夹层分离的无创性检测^[293,294]。夹层分离通过动脉-动脉栓塞或引起近端血管严重狭窄和闭塞导致缺血性卒中^[295]。在某些情况下, 夹层分离能导致假性动脉瘤形成, 后者也是血栓形成的一种来源。椎基底动脉供血区颅内动脉夹层分离破裂风险很高, 可导致 SAH^[296,297]。对于夹层分离的出血性并发症, 本节不做深入讨论。

在处理夹层分离和缺血性卒中患者时, 治疗目标是预防进一步缺血性卒中和促进夹层分离血管的愈合。目前有一些治疗选择可以采用, 包括抗凝治疗(通常为静脉注射肝素, 然后口服华法林)、抗血小板治疗、血管内治疗(通常是支架置入术)、手术修复以及保守治疗。

研究表明, 复发性卒中和夹层分离的风险很低, 在以后 2~5 年内的发生率通常为 1%~4%^[298,299]。一项超过 400 例颈动脉夹层分离患者的大样本研究发现, 复发性卒中和复发性夹层分离的发生率均为 1%^[299]。一项包括 116 例颈部夹层分离患者的前瞻性研究表明, 入组以后的卒中复发率为 4%^[300]。这类患者多数都接受为期数月的抗凝或抗血小板治疗, 因此很难确定其自然复发率。

72%~100% 的患者会发生伴有血管再通的夹层分离的解剖学愈合^[294,301,302]。那些未完全愈合的夹层分离看起来并不会导致复发性卒中风险增高^[299,303]。因此, 在大多数情况下都无需对目前无症状病灶进一步治疗以获得解剖学愈合。

尽管经常声称静脉肝素治疗(然后口服华法林治疗 3~6 个月)是颈动脉或椎动脉夹层分离患者(有或无缺血性卒中)的常规处理方法, 但还没有来自前瞻性随机研究的资料支持这种治疗措施。一些资料提示, 静脉肝素治疗对于颈部夹层分离情况下防止进一步动脉栓塞可能有效^[291,294,301,302]。静脉肝

表 6 对非心源性栓塞性卒中或 TIA 患者的抗栓治疗推荐(口服抗凝药和抗血小板治疗)

推荐	证据等级
对于非心源性栓塞性缺血性卒中或 TIA 患者, 推荐应用抗血小板药而不是口服抗凝药降低复发性卒中和其他心血管事件风险	I 级推荐, A 级证据
阿司匹林 (50~325 mg/d)、联合应用阿司匹林+缓释型双嘧达莫以及氯吡格雷都是公认的初始治疗选择	II 级推荐, A 级证据
与单用阿司匹林相比, 联合应用阿司匹林+缓释型双嘧达莫以及氯吡格雷都是安全的。建议用联合应用阿司匹林+缓释型双嘧达莫替代单用阿司匹林	II a 级推荐, A 级证据
根据直接比较试验, 可考虑用氯吡格雷替代单用阿司匹林	II b 级推荐, B 级证据
还没有充分的证据对阿司匹林之外抗血小板药之间的选择做出循证推荐。应根据患者的危险因素、耐受性和其他临床特征, 个体化选择抗血小板药	
对于缺血性卒中和 TIA 患者, 在氯吡格雷基础上加用阿司匹林会增加出血风险, 不推荐常规应用这种联合方案	III 级推荐, A 级证据
对于阿司匹林过敏的患者, 应用氯吡格雷是合适的	II a 级推荐, B 级证据
对于正在服用阿司匹林期间仍然发生缺血性卒中的患者, 没有证据表明增加阿司匹林剂量能提供额外的益处。虽然替代性抗血小板药物经常考虑用于非心源性栓塞患者, 但还没有一种单独的药物或联合方案在服用阿司匹林期间仍然发生缺血事件的患者中进行过研究	

素和类似的药物也可能会促进或加速在许多夹层分离患者中发现的腔内血栓溶解, 从而促进夹层分离的愈合^[294]。肝素在这些患者中引起出血性转化的风险似乎很低 (<5%)^[301]。在与夹层分离相关的 SAH 患者中禁用肝素或其他抗凝药。

小样本病例系列研究已对动脉夹层分离患者中应用抗血小板药治疗进行了探讨, 其结果通常与抗凝药相当^[301,304]。尽管也可考虑应用其他抗血小板药, 且在这种情况下阿司匹林最为常用。一项对连续 116 例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%^[300]。比较病死率和残疾率的汇总分析也没有发现抗凝药和抗血小板药治疗之间有任何显著差异^[304]。

对于常规内科治疗无效的患者, 血管内治疗, 尤其是支架置入术正在成为一种越来越普遍的动脉夹层分离治疗选择。支架置入术通常能减轻血管狭窄程度, 而且可能会防止夹层分离延长^[305-308]; 对于防止假性动脉瘤形成可能也有效。与各种内科疗法一样, 血管内治疗也尚未在随机试验中进行过研究。

外科手术治疗包括应用一根新血管直接替换或应用一种补片移植来修复受损的血管。这种治疗的并发症 (卒中和死亡) 发生率至少达 10%~12%, 高于单纯内科治疗^[308-310]。然而, 其中一些病例可能是常规内科治疗无效的患者。

大多数专家建议, 颈动脉夹层分离患者应避免可能导致颈部损伤的活动、极度负荷或者过度的颈部压力和运动^[311,312], 包括身体接触性运动、引起颈部过伸的活动、举重、分娩、其他剧烈运动以及颈部区域的指压按摩。

推荐

- (1) 对于有颅外动脉夹层分离的缺血性卒中或 TIA 患者, 应用华法林治疗 3~6 个月或应用抗血小板药治疗是合适的 (II a 级推荐, B 级证据)。3~6 个月后, 长期抗血小板治疗对于大多数卒中或 TIA 患者是合适的。在复发性缺血性卒中患者中, 可考虑 3~6 个月以上的抗凝治疗 (II b 级推荐, C 级证据) (表 7)。
- (2) 对于尽管已经接受足量抗栓治疗仍然出现明确复发性缺血事件的患者, 可考虑血管内治疗 (支架置入术) (II b 级推荐, C 级证据)。血管内治疗失败或不适合的患者可考虑手术治疗 (II b 级推荐, C 级证据) (表 7)。

6.2 卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)

PFO 是一种永久性房间隔胚胎发育缺陷, 在总体人群中多达 27% 可出现 PFO。房间隔瘤 (定义为房间隔偏移 >10 mm) 则较少见, 约影响 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^[313]。已有人报道, 存在房间隔瘤或大量右向左分流能增高 PFO 患者的卒中风险^[314-322]。

业已发现, PFO 和病因不明性卒中有关^[323-327]。在一项包括 581 例年龄 <55 岁的病因不明性卒中患者的研究中, PFO 患病率为 46%^[328]。在病因不明性卒中卵圆孔未闭研究 (Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study, PICSS) 中, 对 30~85 岁的非心源性栓塞性卒中患者随机分组接受华法林或阿司匹林治疗, PFO 的患病率为 34%^[327]。在病因不明性卒中患者中, PFO 的患病率为 39%, 相比之下, 在病因明确的卒中患者中仅为 29% ($P<0.02$)^[327]。

根据研究人群的不同,伴有 PFO 的病因不明性卒中患者的年卒中复发率有很大差异,其范围为 1.5%~12%^[314,315,317,323,327,329]。洛桑研究在一项基于人群的卒中或 TIA 队列中发现,140 例(41%)患者有 PFO[平均年龄(44±14)岁],平均随访 3 年。在 5.5%的患者中检测到静脉血栓形成,16%的患者检测到其他卒中病因。在 PICSS 中,PFO 不是 2 年卒中复发风险的显著预测因素。

来自法国的另一项研究在经食管超声心动图发现 PFO 的病因不明缺血性卒中患者(年龄 18~55 岁)中在进行阿司匹林治疗的情况下对复发性卒中风险进行了评价^[315]。4 年后,单纯 PFO 患者的卒中复发率为 2.3%,PFO 伴房间隔瘤者为 15.2%,两者均无的患者为 4.2%。尽管一些研究支持 PFO 和房间隔瘤与卒中风险增高有关,但这些结果还存在争议,因为其他研究并未表明风险增高^[314,316,323,327]。

6.2.1 内科治疗

在洛桑研究中,常规治疗时的年梗死发生率为 1.9%(阿司匹林为 66%,抗凝药为 26%,PFO 封堵术为 8%),卒中和死亡发生率为 2.1%,无脑出血^[323]。Cujec 等^[329]对 90 例病因不明性卒中患者队列(<60 岁,超过半数有 PFO)的分析表明,华法林对于卒中二级预防较抗血小板药更为有效。PICSS 是惟一一项在 PFO 患者中对华法林和阿司匹林进行随机比较的研究。由于它是 WARSS 的一项子研究,因此没有设计在伴 PFO 的卒中患者中评价某种抗栓策略的优势^[327]。在 PICSS 中,630 例患者中的 33.8%在经食管超声心动图上发现了 PFO,随机分组接受阿司匹林(325 mg)或华法林(目标 INR 1.4~2.8)治疗并随访 2 年。在有或无 PFO 的患者中,复发性卒中或死亡发生率无显著差异。伴有 PFO 的病因不明性卒中患者接受阿司匹林(17.9%, $n=56$)和华法林(9.5%, $n=42$)治疗时的事件发生率无显著差异($HR=0.52$, 95% CI 0.16~1.67; $P=0.28$),与无 PFO 的病因不明性卒中患者相似($HR=0.50$, 95% CI 0.19~1.31; $P=0.16$)。

6.2.2 手术封堵

在 PFO 手术封堵术的安全性和有效性方面,不同报道得出了相互矛盾的结果。32 例伴 PFO 的病因不明性栓塞或 TIA 的年轻患者在手术封堵治疗后随访 19 个月,结果未发现严重并发症或复发性血管事件^[330]。另外一项包括 30 例患者的系列病例报道也得出了相似的结果^[331]。在对接受手术

封堵的 91 例病因不明性卒中或 TIA 患者随访 2 年后,报道有 7 次 TIA,但无严重并发症^[332]。另一项系列病例报道则发现转归很差,手术封堵后 13 个月时的复发率为 19.5%^[333]。

6.2.3 经导管封堵术

最近对 10 项采用经导管封堵术进行二级预防的非随机非盲法研究进行的综述报道,接受经导管封堵术者 1 年复发性神经系统事件发生率为 0%~4.9%,而接受内科治疗者为 3.8%~12%^[334]。严重和轻微操作并发症发生率分别是 1.45%和 7.9%^[334]。评价经导管封堵术效果的其他随机试验正在进行之中。

关于伴 PFO 的卒中或 TIA 患者的处理,我们的推荐与其他组织已经发表的推荐一致^[335]。

推荐

- (1) 对于伴有 PFO 的缺血性卒中或 TIA 患者,应用抗血小板治疗预防复发性事件是合适的(IIa 级推荐, B 级证据)。对于存在其他口服抗凝药治疗适应证(如潜在的高凝状态或静脉血栓形成的证据)的高危患者,应用华法林是合适的(IIa 级推荐, C 级证据)。
- (2) 对于伴有 PFO 的首发卒中患者,还没有充分的资料做出有关 PFO 封堵术的推荐。对于尽管已采用最佳内科医疗仍然复发病因不明性卒中的患者,可考虑行 PFO 封堵术(IIb 级推荐, C 级证据)(表 7)。

6.3 高同型半胱氨酸血症

队列研究和病例对照研究一致证实,高同型半胱氨酸血症能使卒中风险增高 2 倍^[336-341]。维生素干预卒中预防(Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP)研究对伴有轻到中度高同型半胱氨酸血症(男性>9.5 $\mu\text{mol/L}$, 女性>8.5 $\mu\text{mol/L}$)的非心源性栓塞性卒中患者随机分组接受为期 2 年的大剂量或小剂量维生素治疗(如叶酸、B6 或 B12)^[342]。卒中风险与同型半胱氨酸水平有关;大剂量治疗组同型半胱氨酸水平的平均降低值更高,但卒中发生率并未降低。大剂量组和小剂量组 2 年卒中发生率分别为 9.2%和 8.8%。尽管没有证实大剂量维生素治疗对轻到中度高同型半胱氨酸血症有临床益处,但考虑到维生素治疗的低风险和低费用,应鼓励患者每天服用标准的复合维生素制剂。还需要更多

表 7 对其他特殊情况下卒中患者的推荐

危险因素	推荐	证据等级
动脉夹层分离	对于有颅外动脉夹层分离的缺血性卒中或 TIA 患者, 应用华法林治疗 3~6 个月或应用抗血小板药治疗是合适的 在 3~6 个月之后, 长期抗血小板治疗对于大多数卒中或 TIA 患者是合适的。对于复发性缺血性卒中患者, 可考虑 3~6 个月以上的抗凝治疗 对于尽管已接受足量抗栓治疗仍然出现明确复发性缺血事件的患者, 可考虑血管内治疗 血管内治疗失败或不适合的患者可考虑手术治疗	II a 级推荐, B 级证据 II b 级推荐, C 级证据 II b 级推荐, C 级证据 II b 级推荐, C 级证据
PFO	对于伴有 PFO 的缺血性卒中或 TIA 患者, 应用抗血小板治疗预防复发性事件是合适的 对于存在其他口服抗凝药治疗适应证 (如潜在的高凝状态或静脉血栓形成的证据) 的高危患者, 应用华法林是合适的 对于伴有 PFO 的初发性卒中患者, 还没有充分的资料做出有关 PFO 封堵术的推荐。 对于尽管已采用最佳内科医疗仍然复发病因不明性卒中的患者, 可考虑行 PFO 封堵术	II a 级推荐, B 级证据 II a 级推荐, C 级证据 II b 级推荐, C 级证据
高同型半胱氨酸血症	鉴于维生素治疗的安全性和低廉的价格, 对于伴有高同型半胱氨酸血症 ($>10 \mu\text{mol/L}$) 的缺血性卒中或 TIA 患者, 每日给予标准的复合维生素制剂以降低同型半胱氨酸水平是合适的。然而, 目前还没有证据表明降低同型半胱氨酸水平能减少卒中复发	II a 级推荐, B 级证据
高凝状态		
遗传性血栓形成倾向	对于存在明确遗传性血栓形成倾向的缺血性卒中或 TIA 患者, 应根据临床和血液学状况对深静脉血栓形成进行评价, 后者是长期或短期抗凝治疗的指征 应对其他卒中机制进行全面评价 如未发现静脉血栓形成, 长期抗凝或抗血小板治疗是合适的 有复发性血栓形成事件病史的患者可考虑长期抗凝治疗	I 级推荐, A 级证据 II a 级推荐, C 级证据 II b 级推荐, C 级证据
APL 综合征	对于抗 APL 抗体阳性的病因不明性缺血性卒中或 TIA 患者, 抗血小板治疗是合适的 对于符合 APL 抗体综合征诊断标准 (多个器官的静脉和动脉闭塞性疾病、流产和网状青斑) 的缺血性卒中或 TIA 患者, 以目标 INR 2~3 进行口服抗凝药治疗是合适的	II a 级推荐, B 级证据 II a 级推荐, B 级证据
镰状细胞病	对于伴有镰状细胞病的成年缺血性卒中或 TIA 患者, 一般治疗推荐如控制危险因素和应用抗血小板药是合适的 其他可考虑的治疗措施包括: 定期输血使血红蛋白 S 在总血红蛋白中的比例降至 30%~50%以下、羟基脲治疗或在进展期血管闭塞性疾病情况下行血管旁路移植术	II a 级推荐, B 级证据 II b 级推荐, C 级证据
脑静脉窦血栓形成	对于脑静脉窦血栓形成患者, 应用 UFH 或 LMWH 是合适的, 即使存在出血性梗死亦如此 应用口服抗凝药持续抗凝治疗 3~6 个月, 然后应用抗血小板药治疗是合适的	II a 级推荐, B 级证据 II a 级推荐, C 级证据
妊娠	对于缺血性卒中或 TIA 和有血栓栓塞高危风险 (如已知的凝血病或机械瓣膜置换) 的妊娠期妇女, 可考虑以下选择: 在整个妊娠期间使用剂量调整的 UFH, 如根据部分凝血活酶时间监测情况每 12 h 皮下注射; 在整个妊娠期间根据 Xa 因子监测情况使用剂量调整的 LMWH; 或者在妊娠第 13 周前应用 UFH 或 LMWH, 接着改为华法林直至妊娠 9 个月时, 然后再应用 UFH 或 LMWH 直至分娩期 风险较低的妊娠期妇女可考虑在妊娠前 3 个月使用 UFH 或 LMWH, 然后使用小剂量阿司匹林	II b 级推荐, C 级证据 II b 级推荐, C 级证据
绝经后 HRT	对于缺血性卒中或 TIA 女性, 不推荐应用绝经后 HRT	III级推荐, A 级证据
脑出血	对于脑出血、SAH 或硬膜下血肿患者, 在出血后至少 1~2 周的急性期内, 必须停止应用所有抗凝药和抗血小板药, 应立即应用适当的药物 (即维生素 K、新鲜冰冻血浆) 迅速逆转抗凝作用 对于脑出血后不久需要抗凝治疗的患者, 静脉应用肝素可能比口服抗凝治疗更为安全。3~4 周后, 在严密监测并维持 INR 处于治疗范围下限的情况下, 可重新开始口服抗凝治疗 特殊情况: 对于 SAH, 只有在破裂动脉瘤得到根治后才能重新进行抗凝治疗 对于脑叶出血或 MRI 发现微出血和疑为淀粉样脑血管病的患者, 如果需要重新开始抗凝治疗, 复发性脑出血的风险可能很高 对于出血性梗死患者, 根据具体临床状况和潜在的抗凝治疗指征, 可继续进行抗凝治疗	III级推荐, B 级证据 II b 级推荐, C 级证据 III级推荐, C 级证据 II b 级推荐, C 级证据 II b 级推荐, C 级证据

的研究来确定是否存在可能从更积极的维生素治疗 (尤其是长期治疗之后) 获益的患者亚组。

推荐

鉴于维生素治疗的安全性和低廉的价格, 对于伴有高同型半胱氨酸血症 ($>10 \mu\text{mol/L}$) 的缺血性卒中或 TIA 患者, 每日给予标准的复合

维生素制剂[包含足量的 B6 (1.7 mg/d)、B12 (2.4 $\mu\text{g/d}$) 和叶酸 (400 $\mu\text{g/d}$)]以降低同型半胱氨酸水平是合适的 (II a 级推荐, B 级证据)。然而, 目前还没有证据表明降低同型半胱氨酸水平能减少卒中复发 (表 7)。

6.4 高凝状态

6.4.1 遗传性血栓形成倾向

遗传性血栓形成倾向[如蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶 III 缺乏; 因子 V Leiden (factor V Leiden, FVL) 或凝血酶原 (prothrombin, PT) G20210A 突变]很少导致成人卒中, 但对于儿童卒中有重要作用^[343,344]。由因子 V 缺乏导致的活化蛋白 C (activated protein C, APC) 抵抗是最常见的遗传性凝血疾病。作为静脉血栓栓塞的一种常见病因, 病例报道已发现 APC 抵抗与缺血性卒中有关^[345-347]。在成人中, APC 抵抗与动脉卒中之间的联系很微弱, 但它在青少年卒中中可能起更重要的作用^[348,349]。FVL (导致 APC 抵抗的一种突变) 和 PT 基因 G20210A 多态性与静脉血栓形成有相似的联系, 但其在缺血性卒中中的作用仍然存在争议^[334,341,350-360]。

在年轻患者中进行的研究已证实, 这些促凝血遗传变异与缺血性卒中有关, 但在有心血管危险因素和其他高危卒中机制的老年人中, 这一结论还存在争议。即使在青年人中, 结果也并不一致。在一项 <50 岁病因不明性卒中患者的小样本研究中, 卒中风险增高与 PT G20210A 突变有关 (OR=3.75, 95% CI 1.05~13.34), 但与 FVL 无显著相关性^[361]。相反, 另外 2 项在 <50 岁患者中进行的研究发现, 缺血性卒中与 FVL、PT G20210A 或甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T 突变均无相关性^[341,362]。一项在年轻卒中患者 (<45 岁) 中进行的研究对与静脉血栓栓塞有关的遗传因素进行比较, 以判断 PFO 患者 (易患反常性栓塞) 的血栓形成倾向发生率是否较高。与非 PFO 患者和无卒中的对照者相比, PFO 患者组 PT G20210A (而非 FVL) 突变更为多见^[359]。

3 项汇总分析对最常见的促凝血突变 (FVL、MTHFR 和 PT G20210A) 研究进行了探讨。第 1 项对涉及白人成人的研究中缺血性卒中相关性候选基因进行了合并分析, 发现卒中与 FVL Arg506Gln (OR=1.33, 95% CI 1.12~1.58)、MTHFR C677T (OR=1.24, 95% CI 1.08~1.42) 和 PT G20210A (OR=1.44, 95% CI 1.11~1.86) 有显著相关性^[363]。第 2 项汇总分析探讨了 FVL、PT G20210A、MTHFR C677T 与动脉血栓形成事件 (MI、缺血性卒中或周围血管病) 之间的联系, 发现与 FVL 无显著相关性, 与 PT G20210A (OR=1.32, 95% CI 1.03~1.69) 和 MTHFR C677T (OR=1.20, 95% CI 1.02~1.41) 轻度相关。这些联系在青年人 (<55 岁) 中更为密切^[364]。第 3 项汇总分析集中于 MTHFR C677T 多态性, 后者与

高半胱氨酸水平有关。与 CC 基因型纯合子相比, TT 基因型发生卒中的 OR 值为 1.26 (95% CI 1.14~1.40)。因此, 尽管看起来促凝血基因突变与缺血性卒中之间有微弱的关系, 尤其对于青少年, 但关于卒中风险的机制 (如对反常性静脉血栓栓塞的潜在作用)、基因-环境相互作用的影响以及最佳的卒中预防策略措施仍然有很大疑问。

根据临床和血液学状况, 静脉血栓形成是长期或短期治疗的指征^[365,366]。尽管已有针对获得性高凝状态如肝素诱导性血小板减少症、弥散性血管内凝血和肿瘤相关性血栓形成总体处理方面的指南, 但没有一个是专门针对卒中二级预防的^[367-370]。

推荐

对于存在明确遗传性血栓形成倾向的缺血性卒中或 TIA 患者, 应根据临床和血液学状况对深静脉血栓形成进行评价, 后者是长期或短期抗凝治疗的指征 (I 级推荐, A 级证据)。应对其他卒中机制进行全面评价。如未发现静脉血栓形成, 长期抗凝或抗血小板治疗是合适的 (IIa 级推荐, C 级证据)。有复发性血栓形成事件病史的患者可考虑进行长期抗凝治疗 (IIb 级推荐, C 级证据)。

6.4.2 抗磷脂 (antiphospholipid, APL) 抗体

APL 抗体的阳性率为 1%~6.5%, 老年人和狼疮患者中更高^[371]。APL 抗体综合征较为少见, 由多个器官的静脉和动脉闭塞性疾病、流产和网状青斑组成^[372]。APL 抗体与卒中之间的联系在年轻人 (<50 岁) 中最密切^[373,374]。在抗磷脂抗体卒中研究 (Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study, APASS)^[375]中, 缺血性卒中患者和对照者抗心磷脂抗体的阳性率分别为 9.7% 和 4.3%。在 WARSS 的抗磷脂抗体卒中研究 (QARSS/APASS) 中, 在 40.7% 的卒中患者中可检测到 APL 抗体, 但对卒中复发风险没有明显影响^[376]。

多项研究表明, APL 抗体阳性青年患者的复发率增高^[377-379]。在抗心磷脂抗体阳性 (间隔 3 个月时间检测 2 次均为阳性) 的动脉或静脉血栓形成事件患者 (过去 6 个月内 76% 的患者有静脉血栓形成, 有 32% 有血栓栓塞病史) 中进行的一项研究表明, 更高强度的口服抗凝药较传统治疗方案在预防复发性事件方面更为有效^[380]。然而, 关于 APL 与老年人卒中复发之间联系的资料却是相互矛盾的^[377,381-383]。

WARSS/APASS 协作研究是第一项对 APL 抗体阳性患者随机分组比较华法林 (INR 1.4~2.8) 与阿司匹林 (325 mg) 对复发性卒中预防作用的

研究。APASS 募集了 720 例 APL 抗体阳性的 WARSS 受试者^[376]。APL 阳性患者的总体事件发生率为 22.2%，APL 抗体阴性患者为 21.8%。与狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体均为阴性的患者相比 (24.0%)，两者均阳性者的事件发生率更高 (31.7%)，但并无统计学意义。对于由任何原因引起的死亡、缺血性卒中、TIA、MI、深静脉血栓形成、肺栓塞和其他全身血栓闭塞性事件组成的联合终点指标，华法林 (RR=0.99, 95% CI 0.75~1.31; P=0.94) 或阿司匹林 (RR=0.94, 95% CI 0.70~1.28; P=0.71) 治疗无显著差异。

推荐

- (1) 对于抗 APL 抗体阳性的病因不明性缺血性卒中或 TIA 患者，抗血小板治疗是合适的 (IIa 级推荐, B 级证据)。
- (2) 对于符合 APL 抗体综合征诊断标准 (多个器官的静脉和动脉闭塞性疾病、流产和网状青斑) 的缺血性卒中或 TIA 患者，以目标 INR 2~3 进行口服抗凝药治疗是合适的 (IIa 级推荐, B 级证据) (表 7)。

6.5 镰状细胞病 (sickle cell disease, SCD)

卒中是 SCD 的一种常见并发症。卒中的风险取决于基因型；纯合子 SS 基因型的风险最高，血红蛋白 SC 等变异型的风险较低，而镰状血红蛋白 AS 患者的卒中风险几乎不会增高^[384,385]。关于 SCD 患者的卒中风险，尽管很少有直接资料，也没有动物模型，但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^[386]。在成人 SCD 患者发生脑或视网膜缺血时，应考虑其他潜在的卒中机制，进行适当的诊断检查。目前只有一项 SCD 患者卒中预防的随机试验，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^[387]。在一级预防声明^[1]中对这些资料进行了总结，它们不适用于本指南。

尽管 SCD 被视为是一种高凝状态，并且有凝血酶生成增加、血小板活化^[388]和炎性标记物^[389]的证据，但还没有应用抗血小板药、抗凝药或抗炎药进行卒中预防的系统经验。收缩压增高与 SCD 患者的卒中有关，但据报道血脂增高和冠状动脉疾病在 SCD 患者中并不常见^[390]。由心脏病引起的脑栓塞很罕见或是被低估了。虽然还缺乏 SCD 特异性危险因素怎样与传统卒中危险因素 (如高血压、糖尿病和血脂异常) 相互作用的资料，但基于它们在总体人

群中的重要作用，推荐识别和纠正这些危险因素。高凝状态标记物、抗心磷脂抗体和半胱氨酸水平升高都已有过报道，在某些情况下能导致不良事件，但不一定是卒中^[391]；因此，在年轻人中应考虑与卒中有关的其他机制或危险因素。

虽然没有进行过随机对照试验，但对伴有 SCD 的卒中患者 (观察或输血) 的一项多中心回顾性研究提示，定期输血足以抑制天然血红蛋白 S 的形成从而降低复发性卒中的风险。最常用的输血目标值是在输血前评价的血红蛋白 S 占总血红蛋白的百分比。血红蛋白 S 降低至 <30% (在开始定期输血前的基线水平通常为 90%) 能使 3 年内的卒中复发率从 >50% 降至 <10%^[392]。这项系列病例研究中的大多数患者为儿童，对于成人而言，不治疗的风险或治疗的益处是否相似还不得而知。定期输血能造成一些远期并发症，特别是铁超载，这使得长期输血受到质疑。有些专家推荐，在卒中后 1~3 年进行输血治疗 (推测这一时期的复发风险最高)，然后改用其他治疗。已经报道少数患者接受在烟雾病中使用的血管旁路移植术进行治疗后转归良好，但没有随机或对照资料可以应用^[393]。

2 项在儿童和年轻成人卒中患者中进行二级预防的小样本研究在输血治疗 ≥3 年后应用羟基脲代替定期输血治疗，得出了令人鼓舞的结果^[394,395]。对于一小部分有合适供体并且有条件接受专业治疗的患者，骨髓移植在血液病学角度能够治愈 SCD，但它通常用于 SCD 患儿而不是成人。卒中和其他脑相关疾病经常被作为进行骨髓移植的原因。虽然经验还很有限，但已有报道表明这种治疗措施能阻止临床和亚临床梗死的发生^[396]。

推荐

对于伴有 SCD 的成年缺血性卒中或 TIA 患者，一般治疗推荐如控制危险因素和应用抗血小板药是合适的 (IIa 级推荐, B 级证据)。其他可考虑的治疗措施包括：定期输血使血红蛋白 S 在总血红蛋白中的比例降至 30%~50% 以下、羟基脲治疗或在进展期血管闭塞性疾病情况下行血管旁路移植术 (IIb 级推荐, C 级证据) (表 7)。

6.6 脑静脉窦血栓形成

脑静脉窦血栓形成常常是一种诊断难题，因为患者可表现为各种各样的体征和症状，包括头痛、局灶性神经功能缺损、性发作、意识改变和视盘水肿^[397]。常规神经影像学检查 (如 CT 或 MRI) 可能会发现细微的改变，如不高度怀疑很可

能会将其忽略。磁共振静脉造影(magnetic resonance venography, MRV)可以确诊。由于MRV现已广泛使用,因此很少需要传统的血管造影^[398]。脑静脉梗死经常是出血性的,考虑与血管性水肿有关,在弥散加权成像上可出现高和低表观弥漫系数值^[399]。其危险因素包括FVL突变和其他高凝状态、妊娠和(或)产后、口服避孕药以及脑静脉窦附近感染。

已进行过2项抗凝治疗的小样本随机试验^[400,401]。第1项试验对剂量调整的普通肝素(unfractionated heparin, UFH)(部分凝血活酶时间至少为对照者的2倍)与安慰剂进行比较,由于肝素治疗效果显著($P<0.01$),这项研究仅在募集20例患者后就提前结束。随机接受肝素治疗的10例患者中有8例完全恢复,另外2例仅遗留轻微神经功能缺损。安慰剂组只有1例患者完全恢复,但有3例死亡^[400]。同一研究小组还报道了一项回顾性研究,包括43例伴有颅内出血的脑静脉窦血栓形成患者,其中27例接受剂量调整的肝素治疗。肝素组病死率明显低于未抗凝治疗组^[400]。

最近的一项样本量稍大的脑静脉窦血栓形成随机研究($n=59$)对那屈肝素(90抗Xa U/kg, 2次/d)与安慰剂组进行了比较^[401]。随访3个月后,抗凝组和安慰剂组分别有13%和21%的患者转归不良($RR=38\%$, $P=NS$),分别有2例和4例患者死亡。伴有颅内出血的患者也被纳入研究,抗凝组和安慰剂组均未出现新的有症状脑出血。

根据这2项小样本试验和观察性资料的结果,UFH和低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)对于脑静脉窦血栓形成是安全的,很可能是有效的。推荐进行抗凝治疗,即使是出血性静脉梗死患者亦如此。还没有足够的研究探讨抗凝治疗的最佳持续时间。我们推荐应用口服抗凝药持续抗凝治疗3~6个月。对于尽管接受抗凝治疗但仍然出现进行性神经功能恶化的患者,已有人报道局部血栓内注入溶栓药能有效溶解血栓^[398,402]。关于这种治疗选择还需要更多的研究。

推荐

对于脑静脉窦血栓形成患者,应用UFH或LMWH是合适的,即使存在出血性梗死亦如此(IIa级推荐, B级证据)。应用口服抗凝药持续抗凝治疗3~6个月然后应用抗血小板药治疗是合适的(IIa级推荐, C级证据)(表7)。

7 女性卒中

7.1 妊娠

妊娠可增加多种类型卒中的风险,并且使预防性治疗的选择变得复杂化^[403]。由于缺乏关于妊娠期妇女卒中预防的直接随机资料,因此,不得不根据其他研究的推论进行预防药物的选择,主要来自高危心脏病妇女中预防深静脉血栓形成和使用抗凝药的研究。即使是在这些情况下,还是缺乏特异性RCT资料。妊娠期间的卒中预防治疗推荐是在以下2种假定的基础上做出的:(1)非妊娠妇女需要应用华法林进行抗凝治疗的临床状况;或(2)如果不存在上述状况,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,而第2种情况是风险较低或不确定。

对这一复杂问题进行全面评价超出了本文的范围;然而,最近ACCP撰写小组已针对这一问题进行了详细的讨论^[404]。他们的评价中提供了以下指导:(1)尽管在妊娠某一时期(6~12周)以后华法林对胎儿可能是安全的,但在美国华法林的使用有很大差异,主要出于胎儿安全性的顾虑,在妊娠期通常不推荐使用华法林,但这只是ACCP的选择;(2)在妊娠最初3个月之后使用小剂量阿司匹林(<150 mg/d)看来是安全的;(3)相对于UFH而言,LMWH是一种可以接受的选择,可能会避免长期应用肝素治疗导致的骨质疏松问题。

推荐

- (1)对于缺血性卒中或TIA和有血栓栓塞高危风险(如已知的凝血病或机械瓣膜置换)的妊娠期妇女,可考虑以下选择:在整个妊娠期间使用剂量调整的UFH,如根据部分凝血活酶时间监测情况每12h皮下注射;在整个妊娠期间根据Xa因子监测情况使用剂量调整的LMWH;或者在妊娠第13周前应用UFH或LMWH,接着改为华法林直至妊娠9个月时,然后再应用UFH或LMWH直至分娩期(IIb级推荐, C级证据)。
- (2)风险较低的妊娠期妇女可考虑在妊娠前3个月使用UFH或LMWH,然后使用小剂量阿司匹林(IIb级推荐, C级证据)(表7)。

7.2 绝经后激素治疗

尽管过去根据观察性研究认为,绝经后激素治疗可能对预防心脏病和卒中有益,但在心脏病和卒中存活者中进行的随机试验以及一级预防试验均未能证实有任何明显的益处。针对这一问题

有 3 项随机试验。女性雌激素卒中试验 (Women's Estrogen for Stroke Trial, WEST)^[405]应用雌二醇治疗未能发现卒中复发或死亡风险有任何降低。在最初 6 个月内, 随机接受雌二醇治疗的女性卒中风险更高 (RR=2.3 95% CI 1.1~5.0)。并且, 出现复发性卒中的激素治疗组妇女痊愈的可能性更小。心脏与雌激素/孕酮替代研究 (Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study, HERS)^[406,407]在既往有 MI 病史的绝经后妇女中未证实激素治疗有任何益处。女性健康促进研究 (Women's Health Initiative, WHI) 在绝经后女性中对激素治疗在心血管病和卒中一级预防中的作用进行了研究, 结果因为血管性事件增加而提前终止^[408]。在同期进行的另一项试验中, 对于进行过子宫切除术的女性, 随机接受激素治疗者的卒中风险增高^[409]。

推荐

对于缺血性卒中或 TIA 女性, 不推荐应用绝经后激素治疗[雌激素和(或)孕酮](III级推荐, A 级证据)(表 7)。

8 脑出血后抗凝药的使用

临床医师面临的最困难的问题之一是对有发生过脑出血病史的患者如何进行抗凝治疗。在这种情况下, 有几种关键变量需要考虑, 包括脑出血的类型、患者的年龄、复发性出血的危险因素以及抗凝治疗的指征。大多数研究或病例系列报道都集中于因为机械瓣膜置换或 AF 接受抗凝治疗而发生脑出血或硬膜下血肿的患者。针对 SAH 的病例系列报道极少。复发性出血风险必须与缺血性脑血管事件风险相互权衡。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。

对于在治疗量或超治疗量 INR 下发生急性脑出血或硬膜下血肿的患者, 必须尽快通过使用维生素 K、新鲜冷冻血浆或其他药物使 INR 恢复正常^[410,411]。业已证实, 30%~40%的脑出血在最初 12~36 h 内会出现血肿增大^[412]。这种扩大通常与神经功能恶化有关^[6]。据推测, INR 增高可能会促进这种血肿增大, 在这种情况下不太可能对病情有益。因此, 尽管还没有资料证实逆转口服抗凝作用的效果, 但对于任何接受抗凝治疗期间发生脑出血或硬膜下血肿的患者来说, 都必须使其凝血状态迅速回复正常。目前的共识是: SAH 后的再出血很常见, 所有抗凝治疗都应被逆转, 直到动脉瘤被夹闭或栓塞^[413,414]。

对于高危患者, 停止抗凝治疗的最佳持续时间尚未确定。一些病例系列研究对停止抗凝治疗

的患者随访数天至数周, 发现鲜有缺血性卒中发生。一项研究对 35 例脑出血患者停用华法林后随访 19 d, 未发现复发性缺血性卒中^[411]。在一项 141 例口服华法林治疗期间发生脑出血患者的研究中, 华法林被逆转并停用 10 d (中位数)。30 d 缺血性事件风险为 2.1%。在停用华法林期间, 瓣膜置换术患者的缺血性卒中风险为 2.9%, 既往有栓塞性卒中病史的 AF 患者为 2.6%, 既往有缺血性卒中或 TIA 的患者为 4.8%^[415]。35 例重新开始应用华法林的患者在住院期间均未再次发生脑出血^[415]。另一项对 28 例人工心脏瓣膜患者的研究发现, 在停止抗凝治疗的平均 15 d 内, 无一例患者发生栓塞事件^[416]。一项对 35 例脑出血或脊髓出血患者的研究报道, 14 例瓣膜置换患者在为期 7 d (中位数) 的停止抗凝治疗期间未出现复发性缺血事件^[411]。一项对 100 例行颅内手术治疗脑动脉瘤的患者的研究发现, 14% 的患者在术后出现深静脉血栓形成的证据。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^[417]。

出血部位和 MRI 发现看起来是判断新发或复发性脑出血风险的重要变量。当重新开始抗凝治疗时, 脑叶出血的复发风险可能更高, 这可能是因为这类患者中有些存在淀粉样脑血管病。一项决策分析反对在脑叶出血和 AF 患者中重新开始抗凝治疗^[418]。其他一些新发或复发性脑出血危险因素也已经确定, 包括高龄、高血压、抗凝强度、透析、脑白质疏松和 MRI 上存在微出血^[419-422]。MRI 上存在微出血 (经常见于梯度回波成像) 可能意味着潜在的微血管病变或淀粉样脑血管病。一项研究发现, 与无这种 MRI 征象者 (1.3%) 相比, 存在 MRI 微血管病征象者接受抗凝治疗的脑出血风险增高 (9.3%)^[419]。

对于有早期恢复抗凝治疗的强制指征的患者来说, 一些研究提示, 以静脉肝素 (部分凝血活酶时间为正常值的 1.5~2 倍) 或 LMWH 作为急性期治疗可能比重新开始口服华法林更为安全^[410]。华法林逆转失败和不能获得正常 INR 值与再出血风险增高有关; 使用静脉注射肝素不能达到治疗量部分凝血活酶时间与缺血性卒中风险增高有关^[410]。静脉注射肝素的优点是容易调整剂量和停药, 并且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, 因为有研究表明这可能会增加出血风险^[423]。在这种情况下应用其他药物以进行紧急抗凝治疗的前瞻性随机研究资料还很少。

与脑出血相比, 缺血性卒中时的出血性转化看起来有一种不同的病程和自然病史。一般来说,

这种出血通常无症状或症状轻微,出血体积和范围很少进展,也相对较为常见^[424,425]。一些病例系列研究提示,即使出现出血性转化,只要存在强制性指征并且患者没有出血的临床症状,就可以继续进行抗凝治疗^[426]。必须在各种变量,如出血性转化的体积、患者的状况和抗凝指征的基础上,对每一例患者进行个体化评价。

推荐

- (1) 对于脑出血、SAH 或硬膜下血肿患者,在出血后至少 1~2 周的急性期内,必须停止应用所有抗凝药和抗血小板药,应立即应用适当的药物(即维生素 K、新鲜冰冻血浆)迅速逆转抗凝作用(III级推荐, B 级证据)。
- (2) 对于脑出血后不久需要抗凝治疗的患者,静脉应用肝素可能比口服抗凝治疗更为安全。3~4 周后,在严密监测并维持 INR 处于治疗范围下限的情况下,可重新开始口服抗凝治疗(IIb 级推荐, C 级证据)。
- (3) 特殊情况: 对于 SAH, 只有在破裂动脉瘤得到根治时才能重新进行抗凝治疗(III级推荐, C 级证据); 对于脑叶出血或 MRI 发现微出血和怀疑为淀粉样脑血管病的患者,如果需要重新开始抗凝治疗,复发性脑出血的风险可能很高(IIb 级推荐, C 级证据); 对于出血性梗死患者,根据具体临床状况和潜在的抗凝治疗指征,可继续进行抗凝治疗(IIb 级推荐, C 级证据)(表 7)。

9 贯彻指南的具体措施及其在高危人群中的应用

国家共识性指南的颁布旨在提高医疗工作者对疾病处理的循证措施的认识。根据推测,单靠对指南内容认识的提高就将会导致临床医生的行为改变,从而最终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^[427-431]。例如,治疗高血压以降低卒中风险一直是许多指南和公共教育计划的主题。在成人高血压患者中,有 60%在接受治疗,但仅有半数实际达到了治疗目标,而另外 30%根本没有意识到自己已经患病^[432]。一项在对胆固醇治疗目标十分清楚的医师中进行的调查显示,很少有医师在临床实验过程中使其患者成功地达到这些治疗目标^[433]。应用回顾性实施资料提高依从性只能对在冠状动脉疾病预防中遵循指南产生轻微的改变^[429]。

需要建立系统的指南实施措施来克服障碍,从而使医疗卫生工作者能有效地使用指南。ATP

III指南^[82]的作者已经认识到这一点,他们指出: 尽管通过讲座和学术会议对医师进行继续医学教育(continued medical education, CME)很少能改变其治疗习惯,但这能增加医师的认识,激励他们学习更多的具体治疗措施。而且,当医师培训计划能提供重要的背景资料(即科学)和在日常实践中贯彻治疗指南的指导时,更有可能改变医师的治疗习惯。例如,当培训计划为医师提供支持性策略(如办公室提醒)、加强性策略(如反馈)和倾向性策略(如临床实践指导)时,就很容易看到临床实践质量的提高。

一项用于改善 MI 后冠心病二级预防策略实施的 AHA 试验性计划(Get With the Guidelines-CAD)证实临床治疗出现了显著改善^[434]。这项计划使用一种内含系统性措施的协作模型(包括通过网络获得相关指南、预先打印好的出院单和医师提醒)在 1 年期间使戒烟咨询服务从 53%提高到 88% ($P<0.05$)、出院时的血脂治疗从 54%提高到 78% ($P<0.05$)、转诊接受心脏康复率从 33%提高到 73% ($P<0.05$)。

国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)已认识到循证临床疗法与其实际应用率之间在社区中存在很大的差距,并且创立了一种新的医学研究路标(Roadmap for Medical Research)来对临床研究进行重新处理和“消除那些阻止研究结果迅速到达公众水平的最大障碍”^[435]。为了确保科学知识能有效地转化为实践和解决医疗卫生差距,国立科学院医学研究所已经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^[436]。

指南中的推荐应尽可能定义明确,要着眼于它们如何向医疗提供者和不同于原始研究群体的人群来解释。为了保持其连续性,这些指南应经常更新以反映专家之间的最新循证共识。指南的更新过程应考虑说明先前颁布的指南依从性的信息,并考虑到指南的实施问题。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。指南实施的技巧和可用于促进患者和医师行为改变的方面应该是颁布指南的组织的正式研究课题。

9.1 高危人群的确定和应对措施

来自观察性流行病学、临床试验和已发表资料的大量证据表明,复发性缺血性卒中是可以预防的^[428]。这些研究强调需要对复发性卒中和 TIA 高危人群采取具体措施。高危人群是指老年人、社会弱势群体和特殊种族群体^[437-439]。

老年人不仅卒中风险增高,治疗并发症(如口服抗凝药和 CEA)风险也极高^[409,440]。尽管需要

考虑不同的干预方法,但在许多研究中,80 岁以上患者的数量过少而无法在这一重要亚组中对治疗效果进行充分评价。在 SAPHIRE 中,80 岁以上的患者只占 11%(776 例 CEA 患者中有 87 例),CEA 高危和低危人群的比较表明卒中发生率无差异^[441]。然而,其他内科治疗,如他汀类药物试验则包括大量的高龄冠心病患者,在这些病例组中一致证实其安全性和事件发生率降低^[442-444]。

社会弱势群体成为卒中高危人群主要由于能获得的医疗服务很有限^[445,446]。1996 年美国神经病学学会特别工作组关于医疗保健享用权的报告(American Academy of Neurology Task Force on Access to Healthcare)指出,普通疾病和神经科疾病(如卒中)医疗保健享用权仍然很有限。没有或仅有很少医疗保险的卒中住院患者很少进行血管造影和内膜切除术。医疗保健的差异需要由联邦政府以及像 AHA 和 ASA 之类的组织来处理,远期目标为降低卒中的发病率和死亡率^[447,448]。

美国农村居民同样是卒中治疗的社会弱势群体。与城市地区相比,许多农村医疗机构缺乏足够的紧急卒中治疗资源以及针对卒中认识和预防的广泛社区和专业教育服务。远程医疗是一种支持改善农村医疗保健、卒中急性期治疗以及一级和二级预防的新兴工具^[449,450]。关于脑 CT 读片、NIH 卒中量表实施和静脉溶栓治疗的可行性和可靠性研究已证实了远程医疗解决某些资源差距的潜力^[451-455]。还需要大量的研究来证实这些初步发现。

卒中预防努力特别关注那些已经确定为风险最高的种族群体^[456]。尽管美国的卒中病死率从 1990 年到 1998 年下降了 11%,但并非所有种族群体都获得了同样的益处,种族群体之间一直存在巨大的差异^[457]。事实也已经证实存在性别差异,尽管黑人男性的前 3 位主要死因是心脏病、癌症和 HIV 感染/AIDS,但在黑人女性中,卒中已取代 HIV 感染排在了第 3 位^[458]。黑人女性尤其易患肥胖症,患病率超过 50%,其心脏病、糖尿病和卒中的患病率和病死率更高在部分程度上是由于 BMI 增加所致。基础研究计划(The Basic Project)表明,墨西哥裔美国人和非西班牙裔白人生物学和社会学变量的相似性与这 2 个群体的卒中发生率相似有关^[459]。高血压在黑人中的作用及其对卒中风险不成比例的影响早已明确^[460-462],然而研究表明全世界范围内不同的黑人种族群体之间其危险因素也不同^[463]。

对于老年人、社会弱势群体和特殊种族群体,指南的贯彻实施不够充分和不能遵循预防推荐是问题的关键所在。专家小组已经指出了在多个水平(包括患者、医疗提供者和医疗组织)采取措施的必要性。这方面的证据已很明确,但仍然非常有必要进一步研究^[464]。2002 年 7 月召集的 NINDS 卒中差距规划小组(NINDS Stroke Disparities Planning Panel)正在制定包括建立资料收集系统以及探索卒中预防中的有效社区影响方案和手段的策略^[465]。通过联邦政府、NINDS、非营利性组织(如 AHA/ASA)、医学专业组织(如美国神经病学学会和脑发作联盟)的联合,正在以一种更加集中的方式来协调、发展和提高这些策略。最后,在通过社区认识计划进行卒中预防方面,患者本身正在成为更有影响的支持者^[465]。NINDS 卒中进展评议小组报告(NINDS report of the Stroke Progress Review Group)为今后 10 年的卒中研究提出了一个框架,并与联邦政府 2010 年健康人类计划(Healthy People 2010)和 AHA/ASA 共同努力,实现在 2010 年时显著降低卒中发病率和卒中高危人群数量战略目标^[466]。

推荐

- (1) 为了防止出现对国家性指南推荐疗法的使用不足或差距,指南的制定和发布过程应该认可和包含促进其贯彻实施的策略(I 级推荐, B 级证据)。
- (2) 通过解决经济障碍(如医疗服务所需的保险范围)、地域障碍(如增加远程医疗的应用)以及多学科协作方案来促进患者和医疗者提供对指南和实践标准的依从性,进行干预策略以强调改善老年人、社会弱势群体和特殊种族人群享受医疗保健的机会是合适的(IIa 级推荐, B 级证据)

参考文献

- 1 Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, 2001, 103: 163-182.
- 2 Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*, 1999, 30: 1991-1994.
- 3 Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, et al. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999, 30: 2502-2511.
- 4 Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke: a report of the Stroke Council American Heart Association. *Stroke*, 1997, 28:

- 1480—1497.
- 5 Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1994, 25: 2315—2328.
- 6 Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999, 30: 905—915.
- 7 Measuring and improving quality of care: a report from the American Heart Association/American College of Cardiology First Scientific Forum on Assessment of Healthcare Quality in Cardiovascular Disease and Stroke. *Circulation*, 2000, 101: 1483—1493.
- 8 Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1713—1716.
- 9 Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*, 2000, 284: 2901—2906.
- 10 Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*, 2005, 64: 817—820.
- 11 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993, 24: 35—41.
- 12 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Available at: http://www.americanheart.org/Heart_and_Stroke_A_Z_Guide/strokes.html. Accessed May 2005.
- 13 Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*, 1996, 313: 147.
- 14 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, 342: 145—153.
- 15 Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*, 2004, 35: 776—785.
- 16 Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus Panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases: American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*, 2002, 106: 388—391.
- 17 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*, 2003, 289: 2560—2571.
- 18 Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, 2003, 34: 1056—1083.
- 19 Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*, 2003, 34: 2741—2748.
- 20 Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension*, 2001, 38: e28—e32.
- 21 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358: 1033—1041.
- 22 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*, 2003, 34: 1699—1703.
- 23 American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations. *Diabetes Care*, 2004, 27: S1—S143.
- 24 Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*, 2004, 62: 1558—1562.
- 25 Megherbi SE, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*, 2003, 34: 688—694.
- 26 Woo D, Gebel J, Miller R, et al. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study. *Stroke*, 1999, 30: 2517—2522.
- 27 Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke*, 1994, 25: 951—957.
- 28 Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*, 1979, 241: 2035—2038.
- 29 Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*, 1991, 151: 1141—1147.
- 30 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993, 16: 434—444.
- 31 Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, et al. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke: a population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke*, 1994, 25: 51—59.
- 32 Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*, 1998, 50: 208—216.
- 33 Hillen T, Coshall C, Tilling K, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*, 2003, 34: 1457—1463.
- 34 Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*, 1991, 22: 155—161.
- 35 Mast H, Thompson JL, Lee SH, et al. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke*, 1995, 26: 30—33.
- 36 Arauz A, Murillo L, Cantu C, et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke*, 2003, 34: 2453—2458.
- 37 Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, 348: 383—393.
- 38 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998, 317: 703—713.
- 39 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 2002, 61: 1086—1097.
- 40 Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk*, 1999, 6: 241—249.
- 41 Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000, 355: 253—259.
- 42 Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, 1996, 276: 1886—1892.
- 43 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*, 1998, 351: 1755—1762.
- 44 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321: 412—419.
- 45 Genuth S, Eastman R, Kahn R, et al. Implications of the United kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care*, 2003, 26(suppl

- 1): S28—S32.
- 46 Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998, 317: 713—720.
- 47 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288: 2981—2997.
- 48 Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*, 2004, 363: 2049—2051.
- 49 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999, 340: 677—684.
- 50 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 2000, 356: 359—365.
- 51 Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*, 1996, 77: 1017—1020.
- 52 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1456—1462.
- 53 Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria: North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med*, 1995, 99: 497—504.
- 54 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345: 851—860.
- 55 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, 345: 861—869.
- 56 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345: 870—878.
- 57 Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21: 597—603.
- 58 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, 1998, 338: 645—652.
- 59 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004, 363: 2022—2031.
- 60 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110: 227—239.
- 61 Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 2005—2016.
- 62 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349—1357.
- 63 Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 1997, 20: 614—620.
- 64 Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial: The Care Investigators. *Circulation*, 1998, 98: 2513—2519.
- 65 Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329: 304—309.
- 66 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28: 103—117.
- 67 Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*, 2002, 105: 2231—2239.
- 68 Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC scientific statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*, 2001, 104: 1577—1579.
- 69 Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 1999, 100: 1134—1146.
- 70 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352: 837—853.
- 71 American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26(suppl 1): S33—S50.
- 72 Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke*, 2002, 33: 862—875.
- 73 Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation*, 2004, 109(suppl 1): III44—III49.
- 74 Sandercock P. Statins for stroke prevention? *Lancet*, 2001, 357: 1548—1549.
- 75 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7—22.
- 76 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001—1009.
- 77 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383—1389.
- 78 Pandey DK, Gorelick PB. Expanding indications for statins in cerebral ischemia: a quantitative study. *Arch Neurol*, 2005, 62: 67—72.
- 79 Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*, 2004, 363: 757—767.
- 80 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16: 389—395.
- 81 Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation,

- and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285: 2486—2497.
- 82 The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: US National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 2001. Publication No. 01—3670.
 - 83 Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 1975, 231: 360—381.
 - 84 Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*, 2001, 103: 2828—2833.
 - 85 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*, 1993, 269: 232—236.
 - 86 Mast H, Thompson JL, Lin IF, et al. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 1998, 29: 908—912.
 - 87 Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al. Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male physicians. *Ann Intern Med*, 1994, 120: 458—462.
 - 88 Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 1989, 298: 789—794.
 - 89 Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA*, 1988, 259: 1025—1029.
 - 90 Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*, 1995, 274: 155—160.
 - 91 Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1984, 311: 501—505.
 - 92 O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2001, 103: 3051—3056.
 - 93 Djousse L, Ellison RC, Beiser A, et al. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham study. *Stroke*, 2002, 33: 907—912.
 - 94 Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, et al. Short-and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22: 1881—1886.
 - 95 Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation*, 1997, 96: 1089—1096.
 - 96 Naidoo B, Stevens W, McPherson K. Modelling the short term consequences of smoking cessation in England on the hospitalisation rates for acute myocardial infarction and stroke. *Tob Control*, 2000, 9: 397—400.
 - 97 He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*, 1999, 340: 920—926.
 - 98 You RX, Thrift AG, McNeil JJ, et al. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking: Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health*, 1999, 89: 572—575.
 - 99 Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*, 1999, 8: 156—160.
 - 100 Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: Clinical Practice Guideline. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
 - 101 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003.
 - 102 Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004.
 - 103 Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke*, 2002, 33: 2263—2269.
 - 104 Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research AHCPR Publication, 1996.
 - 105 US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
 - 106 Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*, 1999, 30: 2307—2312.
 - 107 Gill JS, Zenzulka AV, Shipley MJ, et al. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*, 1986, 315: 1041—1046.
 - 108 Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for ischemic stroke. *Am J Cardiol*, 2001, 88: 703—706.
 - 109 Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, et al. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction*, 2001, 96: 1743—1756.
 - 110 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke*, 1996, 27: 1033—1039.
 - 111 Berger K, Ajani UA, Kase CS, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1557—1564.
 - 112 Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*, 1999, 281: 53—60.
 - 113 Iso H, Baba S, Mannami T, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*, 2004, 35: 1124—1129.
 - 114 Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, et al. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke*, 2001, 32: 77—83.
 - 115 Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, et al. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke: results of a case-control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology*, 1989, 39: 339—343.
 - 116 Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med*, 1988, 319: 267—273.
 - 117 Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289: 579—588.
 - 118 Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, et al. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*, 1994, 44: 626—634.
 - 119 Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke*, 2003, 34: 863—868.
 - 120 Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1829—1834.
 - 121 Torres Duarte AP, Dong QS, Young J, et al. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. *Thromb Res*, 1995, 78: 107—115.
 - 122 Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, et al. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50: 209—213.
 - 123 Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*, 1993, 118: 956—963.
 - 124 McKenzie CR, Abendschein DR, Eisenberg PR. Sustained inhibition of whole-blood clot procoagulant activity by inhibition of thrombus-associated factor Xa. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16: 1285—1291.
 - 125 Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham study. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 710—713.
 - 126 Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH Jr, et al. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, 2004, 35: 16–21.
- 127 Mukamal KJ, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 2001, 32: 1939–1946.
- 128 US Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 554–556.
- 129 Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA*, 2003, 289: 187–193.
- 130 Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients 75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*, 2002, 105: 1735–1743.
- 131 Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*, 1995, 333: 677–685.
- 132 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, 2003, 289: 76–79.
- 133 Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*, 2002, 288: 1723–1727.
- 134 Weil E, Wachterman M, McCarthy EP, et al. Obesity among adults with disabling conditions. *JAMA*, 2002, 288: 1265–1268.
- 135 Mann GV. The influence of obesity on health (second of two parts). *N Engl J Med*, 1974, 291: 226–232.
- 136 Turcato E, Bosello O, Di Francesco V, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: their relation with cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24: 1005–1010.
- 137 Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, et al. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age: the Honolulu Heart Program. *Stroke*, 1994, 25: 2370–2376.
- 138 Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*, 1997, 277: 1539–1545.
- 139 Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, et al. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol*, 1996, 144: 1143–1150.
- 140 Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke*, 1993, 24: 1468–1472.
- 141 Selmer R, Tverdal A. Body mass index and cardiovascular mortality at different levels of blood pressure: a prospective study of Norwegian men and women. *J Epidemiol Community Health*, 1995, 49: 265–270.
- 142 DiPietro L, Ostfeld AM, Rosner GL. Adiposity and stroke among older adults of low socioeconomic status: the Chicago Stroke Study. *Am J Public Health*, 1994, 84: 14–19.
- 143 Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 2557–2562.
- 144 Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 2003, 34: 1586–1592.
- 145 Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, et al. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70-year-olds. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50: 1510–1518.
- 146 Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res*, 2003, 11: 1223–1231.
- 147 Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res*, 2001, 9(suppl 4): 326S–334S.
- 148 Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, et al. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61(suppl): 1360S–1367S.
- 149 Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*, 2002, 360: 1455–1461.
- 150 Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, 2000, 102: 2284–2299.
- 151 Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 2003, 107: 3109–3116.
- 152 Lee IM, Hennekens CH, Berger K, et al. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke*, 1999, 30: 1–6.
- 153 Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA*, 2000, 283: 2961–2967.
- 154 Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 2003, 34: 2475–2481.
- 155 Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 1995, 273: 402–407.
- 156 Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1462–1467.
- 157 Endres M, Gertz K, Lindauer U, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*, 2003, 54: 582–590.
- 158 Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, et al. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes*, 1993, 42: 273–281.
- 159 Dylewicz P, Przywarska I, Szczesniak L, et al. The influence of short-term endurance training on the insulin blood level, binding, and degradation of 125I-insulin by erythrocyte receptors in patients after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil*, 1999, 19: 98–105.
- 160 From the Centers for Disease Control and Prevention: physical activity trends: United States, 1990–1998. *JAMA*, 2001, 285: 1835.
- 161 Katzmarzyk PT, Gledhill N, Shephard RJ. The economic burden of physical inactivity in Canada. *CMAJ*, 2000, 163: 1435–1440.
- 162 Gordon NF, Gulanick M, Costa F, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention, the Council on Cardiovascular Nursing, the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Stroke Council. *Stroke*, 2004, 35: 1230–1240.
- 163 Duncan P, Studenski S, Richards L, et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke*, 2003, 34: 2173–2180.
- 164 MacKay-Lyons MJ, Makrides L. Cardiovascular stress during a contemporary stroke rehabilitation program: is the intensity adequate to induce a training effect? *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83: 1378–1383.
- 165 Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2001, 104: 1694–1740.
- 166 Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 1998, 29: 380–387.
- 167 Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 1991, 325: 445–453.
- 168 MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis: European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 1991, 337: 1235–1243.
- 169 Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*, 1991, 266: 3289–3294.

- 170 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1415—1425.
- 171 Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, 1998, 351: 1379—1387.
- 172 Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, et al. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol*, 1995, 52: 246—249.
- 173 Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, et al. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery: the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*, 1999, 30: 282—286.
- 174 Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, et al. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke*, 2000, 31: 128—132.
- 175 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 2004, 363: 915—924.
- 176 Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial: the EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med*, 1985, 313: 1191—1200.
- 177 Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA*, 1998, 280: 1055—1060.
- 178 Schmiedek P, Piepgras A, Leinsinger G, et al. Improvement of cerebrovascular reserve capacity by EC-IC arterial bypass surgery in patients with ICA occlusion and hemodynamic cerebral ischemia. *J Neurosurg*, 1994, 81: 236—244.
- 179 Jordan WD Jr, Voellinger DC, Fisher WS, et al. A comparison of carotid angioplasty with stenting versus endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg*, 1998, 28: 397—402.
- 180 Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg*, 1998, 28: 326—334.
- 181 Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC, et al. Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement. *Stroke*, 2004, 35: e112—e134.
- 182 Alberts MJ, for the Publications Committee of the WALLSTENT. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy. *Stroke*, 2001, 32: 325.
- 183 Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*, 2001, 357: 1729—1737.
- 184 Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1493—1501.
- 185 Fisher C, Gore I, Okabe N, et al. Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries: extracranial and intracranial. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1965, 24: 455—476.
- 186 Storey GS, Marks MP, Dake M, et al. Vertebral artery stenting following percutaneous transluminal angioplasty: technical note. *J Neurosurg*, 1996, 84: 883—887.
- 187 Chastain HD 2nd, Campbell MS, Iyer S, et al. Extracranial vertebral artery stent placement: in-hospital and follow-up results. *J Neurosurg*, 1999, 91: 547—552.
- 188 Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, et al. Treatment of posterior circulation ischemia with extracranial percutaneous balloon angioplasty and stent placement. *Stroke*, 1999, 30: 2073—2085.
- 189 Piotin M, Spelle L, Martin JB, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of the proximal vertebral artery for symptomatic stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21: 727—731.
- 190 Jenkins JS, White CJ, Ramee SR, et al. Vertebral artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001, 54: 1—5.
- 191 Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, et al. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke*, 1986, 17: 1112—1120.
- 192 Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1305—1316.
- 193 Thijs V, Albers G. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology*, 2000, 55: 490—497.
- 194 Marks M, Marcellus M, Do H, et al. Primary angioplasty for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: long term follow-up. *Stroke*, 2004, 35: 258.
- 195 Mori T, Kazita K, Mori K. Cerebral angioplasty and stenting for intracranial vertebral atherosclerotic stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20: 787—789.
- 196 Mori T, Fukuoka M, Kazita K, et al. Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19: 1525—1533.
- 197 Connors JJ 3rd, Wojak J. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg*, 1999, 91: 415—423.
- 198 de Rochemont Rdu M, Turowski B, Buchkremer M, et al. Recurrent symptomatic high-grade intracranial stenoses: safety and efficacy of undersized stents: initial experience. *Radiology*, 2004, 231: 45—49.
- 199 SSVLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVIA): study results. *Stroke*, 2004, 35: 1388—1392.
- 200 Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*, 1989, 46: 727—743.
- 201 Fuster V, Halperin JL. Left ventricular thrombi and cerebral embolism. *N Engl J Med*, 1989, 320: 392—394.
- 202 Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham study. *Arch Intern Med*, 1987, 147: 1561—1564.
- 203 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*, 2003, 107: 149—158.
- 204 Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*, 1998, 98: 1949—1984.
- 205 Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 1231—1266.
- 206 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 1366—1374.
- 207 Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*, 2004, 110: 1168—1176.
- 208 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with

- Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 2004, 110: e82—e292.
- 209 Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994, 154: 1449—1457.
- 210 Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1996, 335: 540—546.
- 211 Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*, 1993, 342: 1255—1262.
- 212 Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*, 1996, 348: 633—638.
- 213 Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J*, 1977, 94: 101—111.
- 214 A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke: the Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 1978, 299: 53—59.
- 215 Halperin JL, for the Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*, 2003, 146: 431—438.
- 216 Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest*, 1984, 86: 532—536.
- 217 Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 1992, 327: 669—677.
- 218 Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1997, 336: 251—257.
- 219 Falk RH. A plea for a clinical trial of anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 914—915.
- 220 Ezekowitz M. Antithrombotics for left-ventricular impairment? *Lancet*, 1998, 351: 1904.
- 221 Graham SP. To anticoagulate or not to anticoagulate patients with cardiomyopathy. *Cardiol Clin*, 2001, 19: 605—615.
- 222 Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*, 2004, 148: 157—164.
- 223 Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail*, 2004, 10: 101—112.
- 224 Group SR. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction: Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet*, 1994, 343: 499—503.
- 225 van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Aspirin and Coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 109—113.
- 226 Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1981, 47: 525—531.
- 227 Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969—974.
- 228 Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ*, 2001, 323: 1218—1222.
- 229 Carter AB. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet*, 1965, 2: 514—519.
- 230 Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott, 1956.
- 231 Levine HJ. Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? *J Cardiovasc Med*, 1981, 6: 483—487.
- 232 Friedberg CK. *Diseases of the Heart*. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1966.
- 233 Deverall PB, Olley PM, Smith DR, et al. Incidence of systemic embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax*, 1968, 23: 530—536.
- 234 Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, et al. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*, 1970, 32: 26—34.
- 235 Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ*, 1964, 1: 209—212.
- 236 Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, et al. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, 37: 378—383.
- 237 Fleming HA. Anticoagulants in rheumatic heart-disease. *Lancet*, 1971, 2: 486.
- 238 Roy D, Marchand E, Gagne P, et al. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1986, 112: 1039—1043.
- 239 Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, et al. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 886—891.
- 240 Bonow RO, Carabello B, De Leon AC, Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 1486—1588.
- 241 Jereaty RM. *Mitral Valve Prolapse*. New York, NY: Raven Press, 1979.
- 242 Barnett HJ. Transient cerebral ischemia: pathogenesis, prognosis, and management. *Ann R Coll Phys Surg Can*, 1974, 7: 153—173.
- 243 Barnett HJ, Jones MW, Boughner DR, et al. Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. *Arch Neurol*, 1976, 33: 777—782.
- 244 Hirsowitz GS, Saffer D. Hemiplegia and the billowing mitral leaflet syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978, 41: 381—383.
- 245 Saffro R, Talano JV. Transient ischemic attack associated with mitral systolic clicks. *Arch Intern Med*, 1979, 139: 693—694.
- 246 Hanson MR, Hodgman JR, Conomy JP. A study of stroke associated with prolapsed mitral valve. *Neurology*, 1978, 23: 341.
- 247 Korn D, DeSanctis RW, Sell S. Massive calcification of the mitral annulus. *N Engl J Med*, 1962, 268: 900—909.
- 248 Guthrie RB, Fairgrieve JJ. Aortic embolism due to a myxoid tumor associated with myocardial calcification. *Br Heart J*, 1963, 25: 137—140.
- 249 Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, et al. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med*, 1979, 66: 967—977.
- 250 Kalman P, Depace NL, Kotler MN, et al. Mitral annular calcifications and echogenic densities in the left ventricular outflow tract in association with cerebral ischemic events. *Cardiovasc Ultrasonic*, 1982, 1: 155.
- 251 Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, et al. Mitral annular calcification: clinical, pathophysiology, and echocardiographic review. *Am Heart J*, 1984, 107(pt 1): 989—996.
- 252 Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med*, 1992, 327: 374—379.
- 253 Ching-Shen L, Schwartz IS, Chapman I. Calcification of the mitral annulus fibrosus with systemic embolization: a clinicopathologic study of 16 cases. *Arch Pathol Lab Med*, 1987, 111: 411—414.
- 254 Kirk RS, Russell JG. Subvalvular calcification of mitral valve. *Br Heart J*, 1969, 31: 684—692.
- 255 Ridolfi RL, Hutchins GM. Spontaneous calcific emboli from calcific mitral annulus fibrosus. *Arch Pathol Lab Med*, 1976, 100: 117—120.
- 256 Brockmeier LB, Adolph RJ, Gustin BW, et al. Calcium emboli to the

- retinal artery in calcific aortic stenosis. *Am Heart J*, 1981, 101: 32—37.
- 257 Stein P, Sabbath H, Apitha J. Continuing disease process of calcific aortic stenosis. Role of microthrombi and turbulent flow. *Am J Cardiol*, 1977, 39: 159—163.
- 258 Holley KE, Bahn RC, McGoon DC, et al. Spontaneous calcific embolization associated with calcific aortic stenosis. *Circulation*, 1963, 27: 197—202.
- 259 Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation*, 1985, 72: 1059—1063.
- 260 Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med*, 1971, 284: 1391—1394.
- 261 Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 1537—1541.
- 262 Taguchi K, Matsumura H, Washizu T, et al. Effect of athrombogenic therapy, especially high dose therapy of dipyridamole, after prosthetic valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1975, 16: 8—15.
- 263 Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. Aspirin and warfarin after heart-valve replacement: a comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*, 1993, 329: 524—529.
- 264 Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J*, 1995, 16: 1320—1330.
- 265 Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease: native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126(suppl): 457S—482S.
- 266 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71—86.
- 267 Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1996, 143: 1—13.
- 268 Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 1994, 308: 81—106.
- 269 The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke: the Dutch TIA Study Group. *Stroke*, 1988, 19: 512—517.
- 270 Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54: 1044—1054.
- 271 Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989, 1: 1215—1220.
- 272 Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 1989, 321: 501—507.
- 273 Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, et al. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 289: 2947—2957.
- 274 CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE): CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996, 348: 1329—1339.
- 275 Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002, 90: 625—628.
- 276 Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*, 2004, 35: 528—532.
- 277 Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1773—1777.
- 278 Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, et al. Prevention of recurrences of cerebral ischemic vascular accidents by platelet antiaggregants: results of a 3-year controlled therapeutic trial. *Rev Neurol (Paris)*, 1982, 138: 367—385.
- 279 Bousser MG, Eschwege E, Hagueneau M, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke*, 1983, 14: 5—14.
- 280 The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end-points. the ESPS Group. *Lancet*, 1987, 2: 1351—1354.
- 281 Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, et al. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Int J Clin Pract*, 2001, 55: 162—163.
- 282 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 331—337.
- 283 Knapp M, King D, Pugner K, et al. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry*, 2004, 184: 509—516.
- 284 Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Problems paying out-of-pocket medication costs among older adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27: 384—391.
- 285 Sarasin FP, Gaspoz JM, Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 2773—2778.
- 286 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494—502.
- 287 A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin: the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol*, 1997, 42: 857—865.
- 288 Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors: Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT), European Atrial Fibrillation Trial (EAFIT) study groups. *Neurology*, 1999, 53: 1319—1327.
- 289 Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1444—1451.
- 290 Chimowitz MLM, Howlett-Smith H, et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial: final results. *Stroke*, 2004, 35: 235.
- 291 Bassi P, Lattuada P, Gomitoni A. Cervical cerebral artery dissection: a multicenter prospective study (preliminary report). *Neurol Sci*, 2003, 24(suppl 1): S4—S7.
- 292 Treiman GS, Treiman RL, Foran RF, et al. Spontaneous dissection of the internal carotid artery: a nineteen-year clinical experience. *J Vasc Surg*, 1996, 24: 597—605.
- 293 Nguyen Bui L, Brant-Zawadzki M, Verghese P, et al. Magnetic resonance angiography of cervicocranial dissection. *Stroke*, 1993, 24: 126—131.
- 294 Jacobs A, Lanfermann H, Neveling M, et al. MRI- and MRA-guided therapy of carotid and vertebral artery dissections. *J Neurol Sci*, 1997, 147: 27—34.
- 295 Lucas C, Moulin T, Deplanque D, et al. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke*, 1998, 29: 2646—2648.
- 296 Endo S, Nishijima M, Nomura H, et al. A pathological study of intracranial posterior circulation dissecting aneurysms with subarachnoid hemorrhage: report of three autopsied cases and review of the literature. *Neurosurgery*, 1993, 33: 732—738.
- 297 Han DH, Kwon OK, Oh CW. Clinical characteristics of vertebrobasilar artery dissection. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1998, 38(suppl): 107—113.
- 298 Bassetti C, Carruzzo A, Sturzenegger M, et al. Recurrence of cervical artery dissection: a prospective study of 81 patients. *Stroke*, 1996, 27: 1804—1807.

- 299 Touze E, Gauvrit JY, Moulin T, et al. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology*, 2003, 61: 1347—1351.
- 300 Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, et al. Cervical arterial dissection: time for a therapeutic trial? *Stroke*, 2003, 34: 2856—2860.
- 301 Engelter S, Lyrer P, Kirsch E, et al. Long-term follow-up after extracranial internal carotid artery dissection. *Eur Neurol*, 2000, 44: 199—204.
- 302 Schievink W. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15: 316—321.
- 303 Guillon B, Brunereau L, Biousse V, et al. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology*, 1999, 53: 117—122.
- 304 Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, CD000255.
- 305 Cohen JE, Leker RR, Gotkine M, et al. Emergent stenting to treat patients with carotid artery dissection: clinically and radiologically directed therapeutic decision making. *Stroke*, 2003, 34: e254—e257.
- 306 Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, et al. Angioplasty and stent placement in intracranial atherosclerotic stenoses and dissections. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23: 430—436.
- 307 Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, et al. Endovascular management of extracranial carotid artery dissection achieved using stent angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21: 1280—1292.
- 308 Muller BT, Luther B, Hort W, et al. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg*, 2000, 31: 980—988.
- 309 Balas P, Ioannou N, Milas P, et al. Surgical treatment of spontaneous internal carotid dissection. *Int Angiol*, 1998, 17: 125—128.
- 310 Nussbaum ES, Erickson DL. Extracranial-intracranial bypass for ischemic cerebrovascular disease refractory to maximal medical therapy. *Neurosurgery*, 2000, 46: 37—42.
- 311 Dziewas R, Konrad C, Drager B, et al. Cervical artery dissection: clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol*, 2003, 250: 1179—1184.
- 312 Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ, et al. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. *Neurology*, 2003, 60: 1424—1428.
- 313 Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, et al. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke*, 2003, 34: 2097—2102.
- 314 Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack: French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J*, 1995, 130: 1083—1088.
- 315 Mas JL, Arquiza C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1740—1746.
- 316 Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echo-cardiography. *Stroke*, 1993, 24: 1865—1873.
- 317 De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke*, 2000, 31: 2407—2413.
- 318 Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke*, 1994, 25: 582—586.
- 319 Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke*, 1998, 29: 944—948.
- 320 Hausmann D, Mugge A, Becht I, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol*, 1992, 70: 668—672.
- 321 Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, et al. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol*, 1993, 71: 596—598.
- 322 Serena J, Davalos A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: where to go from here. *Rev Esp Cardiol*, 2003, 56: 649—651.
- 323 Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study: Lausanne Stroke With Paradoxical Embolism Study Group. *Neurology*, 1996, 46: 1301—1305.
- 324 Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med*, 1992, 117: 461—465.
- 325 Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*, 1988, 2: 11—12.
- 326 de Belder MA, Tourikis L, Leech G, et al. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol*, 1992, 69: 1316—1320.
- 327 Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*, 2002, 105: 2625—2631.
- 328 Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study: Atrial Septal Aneurysm. *Stroke*, 2002, 33: 706—711.
- 329 Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol*, 1999, 15: 57—64.
- 330 Ruchat P, Bogousslavsky J, Hurni M, et al. Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism: early results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, 11: 824—827.
- 331 Devuyt G, Bogousslavsky J, Ruchat P, et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology*, 1996, 47: 1162—1166.
- 332 Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation*, 1999, 100(suppl): II 171—II 175.
- 333 Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke*, 1997, 28: 2376—2381.
- 334 Khairi P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 753—760.
- 335 Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2004, 62: 1042—1050.
- 336 Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1992, 268: 877—881.
- 337 Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*, 1995, 346: 1395—1398.
- 338 Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*, 1990, 21: 572—576.
- 339 Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991, 324: 1149—1155.
- 340 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274: 1049—1057.
- 341 Madonna P, de Stefano V, Coppola A, et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited pro-thrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33: 51—56.
- 342 Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 565—575.

- 343 Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*, 2001, 32: 1793—1799.
- 344 Ganesan V, McShane MA, Liesner R, et al. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65: 508—511.
- 345 Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*, 1993, 342: 1503—1506.
- 346 Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1994, 330: 517—522.
- 347 Lindblad B, Svensson PJ, Dahlback B. Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome and resistance to activated protein C. *Lancet*, 1994, 343: 917.
- 348 Simioni P, de Ronde H, Prandoni P, et al. Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance: a report of three cases belonging to three different kindreds. *Stroke*, 1995, 26: 885—890.
- 349 Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, et al. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1994, 5: 51—57.
- 350 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996, 88: 3698—3703.
- 351 Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994, 369: 64—67.
- 352 Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1995, 332: 912—917.
- 353 Martinelli I, Franchi F, Akwan S, et al. The transition G to A at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood*, 1997, 90: 3806.
- 354 Longstreth WT Jr, Rosendaal FR, Siscovick DS, et al. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: factor V Leiden and prothrombin gene variant (G20210A). *Stroke*, 1998, 29: 577—580.
- 355 Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*, 1999, 99: 999—1004.
- 356 De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*, 1998, 91: 3562—3565.
- 357 Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, et al. Inherited pro-thrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 1751—1756.
- 358 Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 229—233.
- 359 Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*, 2003, 34: 28—33.
- 360 Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Factor V Leiden: the Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*, 2002, 100: 3—10.
- 361 Aznar J, Mira Y, Vaya A, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost*, 2004, 91: 1031—1034.
- 362 Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2001, 7: 346—350.
- 363 Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, et al. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*, 2004, 61: 1652—1661.
- 364 Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*, 2003, 146: 948—957.
- 365 Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, 2001, 119(suppl): 176S—193S.
- 366 Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1425—1434.
- 367 Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126(suppl): 311S—337S.
- 368 Levi M, de Jonge E, van der Poll T, et al. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*, 2000, 28(suppl): S20—S24.
- 369 Kakkar AK, Williamson RC. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Haemostasis*, 1998, 28(suppl 3): 61—65.
- 370 Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, et al. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*, 2004, 2: 1311—1315.
- 371 Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*, 1994, 72: 209—213.
- 372 Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1205—1209.
- 373 Blohorn A, Guegan-Massardier E, Triquenot A, et al. Antiphospholipid antibodies in the acute phase of cerebral ischaemia in young adults: a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13: 156—162.
- 374 Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke*, 1992, 23: 189—193.
- 375 Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke: the Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology*, 1993, 43: 2069—2073.
- 376 Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*, 2004, 291: 576—584.
- 377 Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol*, 1995, 38: 119—124.
- 378 Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: an epidemiological perspective. *Stroke*, 1992, 23(suppl): I 19—I 22.
- 379 Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126(suppl): 401S—428S.
- 380 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. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1133—1138.
- 381 Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, et al. IgG anticardiolipin antibody titer >40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death: a prospective cohort study. *Stroke*, 1997, 28: 1660—1665.
- 382 Tohgi H, Takahashi H, Kashiwaya M, et al. The anticardiolipin antibody in elderly stroke patients: its effects on stroke types, recurrence, and the coagulation-fibrinolysis system. *Acta Neurol Scand*, 1994, 90: 86—90.
- 383 Levine SR, Brey RL, Joseph CL, et al. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies: the Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke*, 1992, 23(suppl): I 29—I 32.
- 384 Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*, 1998, 91: 288—294.
- 385 Adams RJ. Neurological complications. In: Embury SH, Hebbel RP,

- Narla M, Steinberg MH, eds. *Sickle Cell Disease: Scientific Principles and Clinical Practice*. New York, NY: Raven Press, 1994. 599–621.
- 386 Jeffries BF, Lipper MH, Kishore PRF. Major intracerebral involvement in sickle cell disease. *Surg Neurol*, 1980, 14: 291–295.
- 387 Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*, 1998, 339: 5–11.
- 388 Ataga KI, Orringer EP. Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. *Am J Med*, 2003, 115: 721–728.
- 389 Graido-Gonzalez E, Doherty JC, Bergreen EW, et al. Plasma endothelin-1, cytokine, and prostaglandin E2 levels in sickle cell disease and acute vaso-occlusive sickle crisis. *Blood*, 1998, 92: 2551–2555.
- 390 Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell. *Am J Med*, 1997, 102: 171–177.
- 391 Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs A, et al. Antiphospholipid antibodies, proteins C and S and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med*, 1999, 134: 352–362.
- 392 Pegelow CH, Adams RJ, McKie VC, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr*, 1995, 126: 896–899.
- 393 Fryer RH, Anderson RC, Chiriboga CA, et al. Sickle cell anemia with moyamoya disease: outcomes after EDAS procedure. *Pediatr Neurol*, 2003, 29: 124–130.
- 394 Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH, et al. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood*, 1999, 94: 3022–3026.
- 395 Samoza A, de Bisotti R, Sumoza D, et al. Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). *Am J Hematol*, 2002, 71: 161–165.
- 396 Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001, 7: 665–673.
- 397 Bousser MG, Chiras J, Bories J, et al. Cerebral venous thrombosis: a review of 38 cases. *Stroke*, 1985, 16: 199–213.
- 398 Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke*, 1999, 30: 481–483.
- 399 Bernstein R, Albers GW. Potential utility of diffusion-weighted imaging in venous infarction. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1538–1539.
- 400 Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*, 1991, 338: 597–600.
- 401 de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*, 1999, 30: 484–488.
- 402 Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, et al. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke*, 1999, 30: 489–494.
- 403 Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 1996, 335: 768–774.
- 404 Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126(suppl): 627S–644S.
- 405 Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1243–1249.
- 406 Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 1998, 280: 605–613.
- 407 Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*, 2001, 103: 638–642.
- 408 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288: 321–333.
- 409 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 1701–1712.
- 410 Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, et al. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol*, 2000, 247: 209–214.
- 411 Butler A, Tait R. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2 year follow-up. *Br J Haematol*, 1998, 103: 1064–1066.
- 412 Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, et al. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*, 1990, 72: 195–199.
- 413 Bernardini GL, DeShaies EM. Critical care of intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2001, 1: 568–576.
- 414 Le Roux PD, Winn HR. Management of the ruptured aneurysm. *Neurosurg Clin N Am*, 1998, 9: 525–540.
- 415 Phan T, Koh M, Wijedicks E. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol*, 2000, 57: 1710–1713.
- 416 Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, et al. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major bleed? *Chest*, 2001, 119: 478–484.
- 417 Tapaninaho A. Deep vein thrombosis after aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 1985, 74: 18–20.
- 418 Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*, 2003, 34: 1710–1716.
- 419 Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34: 2459–2462.
- 420 Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*, 2002, 59: 193–197.
- 421 Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Cortes MJ, et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol*, 2003, 87: 135–139.
- 422 Campbell NR, Hull RD, Brant R, et al. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med*, 1996, 156: 857–860.
- 423 Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA*, 1976, 236: 1365–1367.
- 424 Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*, 1999, 30: 2280–2284.
- 425 Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*, 2001, 32: 1330–1335.
- 426 Pessin MS, Estol CJ, Lafranchise F, et al. Safety of anticoagulation after hemorrhagic infarction. *Neurology*, 1993, 43: 1298–1303.
- 427 Jencks SF, Huff ED, Cuedon T. Change in the quality of care delivered to Medicare beneficiaries, 1998–1999 to 2000–2001. *JAMA*, 2003, 289: 305–312.
- 428 Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 2056–2063.
- 429 EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries: EUROASPIRE I and II Group: European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*, 2001, 357: 995–1001.
- 430 Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes: variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2002, 23: 1177–1189.
- 431 Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*, 2002, 23: 1190–1201.

- 432 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, Md: US National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 2003.
- 433 Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 459–467.
- 434 LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, et al. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 203–209.
- 435 National Institutes of Health Roadmap Press Release. National Institutes of Health. Available at: <http://nihroadmap.nih.gov/index.asp>. Accessed September 30, 2003.
- 436 Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- 437 Kenton EJ 3rd, Gorelick PB, Cooper ES. Stroke in elderly African-Americans. *Am J Geriatr Cardiol*, 1997, 6: 39–49.
- 438 Kenton EJ. Access to neurological care for minorities. *Arch Neurol*, 1991, 48: 480–483.
- 439 Gillum RF, Gorelick PB, Copper ES. *Stroke in Blacks: A Guide to Management and Prevention*. Basel, Switzerland: Karger, 1999.
- 440 Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD000185.
- 441 Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, et al. Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*, 2004, 39: 958–965.
- 442 Amarencu P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* May, 2004, 3(5): 271–278.
- 443 Lewis SJ. Statin therapy in the elderly: observational and randomized controlled trials support event reduction. *Am J Geriatr Cardiol*, 2004, 13(suppl): 10–16.
- 444 Gurm HS, Hoogwerf B. The Heart Protection Study: high-risk patients benefit from statins, regardless of LDL-C level. *Cleve Clin J Med*, 2003, 70: 991–997.
- 445 Earnest MP, Norris JM, Eberhardt MS, et al. Report of the AAN Task Force on Access to Health Care: the effect of no personal health insurance on health care for people with neurologic disorders: Task Force on Access to Health Care of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1996, 46: 1471–1480.
- 446 Swartztrauber K, Lawyer BL, for the Subcommittee aMotAPC, eds. *Neurologist 2000: AAN Member Demographic and Practice Characteristics*. St Paul, Minn: American Academy of Neurology, 2001.
- 447 National Healthcare Disparities Report. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality, December 23, 2003.
- 448 American Stroke Association. *Facts and Figures*. Dallas, Tex: American Stroke Association, 2004.
- 449 Wang DZ. Editorial comment: telemedicine: the solution to provide rural stroke coverage and the answer to the shortage of stroke neurologists and radiologists. *Stroke*, 2003, 34: 2957.
- 450 LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, et al. Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke*, 2003, 34: 725–728.
- 451 Wang S, Lee SB, Pardue C, et al. Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke*, 2003, 34: e188–e191.
- 452 Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, et al. Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH Stroke Scale. *Stroke*, 1999, 30: 2141–2145.
- 453 Johnston KC, Worrall BB, for the Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study. Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study (TRACTORS) for acute stroke evaluation. *Telemed J E Health*, 2003, 9: 227–233.
- 454 Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, et al. Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med*, 2004, 11: 1193–1197.
- 455 Wiborg A, Widder B, for the Telemedicine in Stroke in Swabia Project. Teleneurology to improve stroke care in rural areas: the Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke*, 2003, 34: 2951–2956.
- 456 American Stroke Association. *Stroke Facts 2003: All Americans*. Dallas, Tex: American Stroke Association, 2004.
- 457 Keppel KG, Percy JN, Wagener DK. Trends in racial and ethnic-specific rates for the health status indicators: United States, 1990–98. *Healthy People 2000 Stat Notes*, 2002: 1–16.
- 458 Feldman RH, Fulwood R. The three leading causes of death in African Americans: barriers to reducing excess disparity and to improving health behaviors. *J Health Care Poor Underserved*, 1999, 10: 45–71.
- 459 Smith MA, Risser JM, Lisabeth LD, et al. Access to care, acculturation, and risk factors for stroke in Mexican Americans: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIC) project. *Stroke*, 2003, 34: 2671–2675.
- 460 Jamerson KA. The disproportionate impact of hypertensive cardiovascular disease in African Americans: getting to the heart of the issue. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2004, 6(suppl 1): 4–10.
- 461 Sacco RL, Boden-Albala B, Abel G, et al. Race-ethnic disparities in the impact of stroke risk factors: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 2001, 32: 1725–1731.
- 462 Gorelick PB. Cerebrovascular disease in African Americans. *Stroke*, 1998, 29: 2656–2664.
- 463 Hajat C, Dundas R, Stewart JA, et al. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups. *Stroke*, 2001, 32: 37–42.
- 464 Miller NH, Hill M, Kottke T, et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action: a statement for healthcare professionals. *Circulation*, 1997, 95: 1085–1090.
- 465 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). *NINDS Stroke Disparities Planning Panel*. Bethesda, Md: NINDS, NIH, June 2002.
- 466 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). *NINDS Report of the Stroke Progress Review Group*. Bethesda, Md: NINDS, NIH, April 2002.

(收稿日期: 2006-04-03)