

《中国缺血性卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南》总结

来源：医脉通, 2016-05-04

作者：[首都医科大学附属北京天坛医院王春雪（报告）](#) [医脉通神经内科（整理）](#)

导读：对于一名神经内科医师而言，每个人都会用到缺血性卒中的二级预防。最近几年，缺血性卒中二级预防的相关指南层出不穷，本文根据首都医科大学附属北京天坛医院王春雪教授的讲座整理，对《中国缺血性卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南》进行总结，希望能为临床实践过程指明道路。

药物治疗：以 A-S-A（抗血小板-他汀-降压）为核心的治疗策略

Antiplatelet——抗血小板治疗

单药抗血小板是二级预防中的常用治疗方案，其中，阿司匹林为最经典的二级预防治疗药物，相关研究证据充分，可以有效降低血管事件发生率。临床上可能会出现一种情况：患者规范服用阿司匹林，但是仍然出现了卒中，然而研究表明，增加阿司匹林剂量不能进一步减少心血管事件发生率，反而增加出血风险。因此，最适用于二级预防的剂量为 75~150mg。

1994 年，氯吡格雷的问世使阿司匹林的地位受到挑战。当时的一项头对头 CAPRIE 研究表明，使用氯吡格雷 75mg/d，与阿司匹林相比，降低缺血性卒中患者的心血管事件发生风险能力稍强。此外，研究的亚组分析对糖尿病患者的风险进行了讨论，结果证实，氯吡格雷较阿司匹林胃肠道出血风险额外下降 25%，胃部不适风险下降 15%。由此可知，高危的患者更适合氯吡格雷二级预防。

中国 2014 年指南对非心源性卒中的抗栓进行了如下推荐：

◇对于非心源性栓塞性缺血性卒中或 TIA 患者，建议给予口服抗血小板药物而非抗凝药物预防卒中复发及其他心血管事件的发生（I，A）。

◇阿司匹林（50~325mg/d）或氯吡格雷（75mg/d）单药治疗均可以作为首选抗血小板药物（I，A）。

◇阿司匹林单药抗血小板治疗的最佳剂量为75~150mg/d。阿司匹林（25mg）+缓释型双嘧达莫（200mg）2次/d联合应用（注意：这里指阿司匹林与缓释型双嘧达莫的二合一剂型）或西洛他唑 100mg 2次/d可作为阿司匹林和氯吡格雷的替代治疗药物（II，B）。

◇抗血小板药物应在患者危险因素、费用、耐受性和其他临床特性的基础上个体化选择（I，C）。

中国 2014 年指南抗血小板治疗的推荐中，关于抗血小板药物在二级预防中的作用如下（以下均为 I 类推荐，A 级证据）：

◇对非心源性栓塞性缺血性卒中或 TIA 患者，建议基于口服抗血小板药物而非抗凝药物预防卒中复发及其他心血管事件的发生；

◇发病 24h 内，具有卒中高复发风险（ABCD2 评分 ≥ 4 分）的急性非心源性 TIA 或轻型缺血性卒中患者（NIHSS 评分 ≤ 3 分），应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21d；

◇但应严密观察出血风险，此后可单用阿司匹林或氯吡格雷作为缺血性卒中长期二级预防一线用药；

◇非心源性栓塞性缺血性卒中或 TIA 患者，不推荐常规长期应用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗。

双重抗血小板治疗

双重抗血小板治疗可进一步提高疗效，但要掌握好适应证，不能一味增加抗栓强度，尤其是对于机体内环境情况不佳的患者，盲目增加强度只会引起抗栓风险的上升。目前有证据的适合双抗的患者包括：TIA/轻型卒中；症状性颅内动脉狭窄；发病机制是动脉源性的栓塞；主动脉弓病变。

① TIA/轻型卒中

CHANCE 研究（氯吡格雷用于伴有急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究）比较了 3 个月氯吡格雷联合 1 个月阿司匹林与阿司匹林单用降低 TIA 或小卒中高危人群 3 个月内发生卒中风险的疗效与安全性，结果显示，双抗组较单抗组卒中事件、相对风险、联合血管事件均有减少，两组颅内出血、其他系统出血、轻/中/重度/出血导致死亡均无显著差异。

CHANCE 研究的述评指出，上述患者应在 21 天使用双抗、后续 9 周氯吡格雷单药治疗后，继续按照指南推荐的二级预防策略进行抗血小板治疗（阿司匹林/氯吡格雷/阿司匹林+双嘧达莫）；双抗的真正获益是在 TIA 和小卒中急性期的前几天，而非长期二级预防阶段。

CHANCE 研究的排除标准十分严格，因此在此强调：CHANCE 研究的结果对低危 TIA（ABCD₂≤3）不适用；出血风险高的患者不适用。

② 症状性颅内动脉狭窄

SAMMPRIS 研究比较了症状性颅内动脉狭窄患者颅内支架（Wingspan）与积极药物治疗联合，和积极药物治疗之间的疗效差异。研究纳入了重度颅内动脉狭窄（70%~99%）导致非致残性缺血性卒中/TIA 的患者，药物治疗剂量为阿司匹林 325mg/d 与氯吡格雷 75mg/d 联合治疗 90 天，之后进行阿司匹林单药治疗，研究结果显示，积极药物治疗组疗效较支架植入组好。

③ 颅内外大动脉狭窄伴微栓子信号（MES）阳性

对于这一类患者而言，早期联合治疗获益更显著。CARESS 和 CLAIR 研究均证实了这一点。两项研究分别针对新近 3 个月内有 TIA 或卒中合并症状性颈动脉狭窄并经 TCD 证实存在 MES 的患者，以及发病 7 天内缺血性卒中/TIA 并有供应相应脑区的颅内外大动脉狭窄 MES 阳性的患者，两项研究均以急性期为研究对象。

结合这两项研究结果，可以得知阿司匹林单药治疗的卒中复发多于氯吡格雷联合阿司匹林。

中国 2014 年指南对于非心源性卒中抗栓治疗有如下建议：

◇发病在 24h 内，具有高卒中复发风险（ABCD 评分≥4 分）的急性非心源性 TIA 或轻型缺血性卒中（NIHSS 评分≤3 分），应尽早给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗 21d（I，A）。

◇发病在 30d 内伴有症状性颅内动脉严重狭窄（狭窄率 79%~99%）的缺血性卒中或 TIA 患者，尽早给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗 90d（II，B）。此后阿司匹林或氯吡格雷单药均可作为长期二级预防一线用药（I，A）。

◇伴有主动脉弓动脉粥样硬化斑块证据的缺血性脑卒中或 TIA 患者，推荐抗血小板及他汀类药物治疗（II，B）。口服抗凝药物与阿司匹林联合氯吡格雷治疗效果的比较尚无肯定结论。

④ 主动脉弓病变

ARCH 研究探讨了主动脉弓并发卒中的临床风险，入组标准为近期（6 个月内）发生非致残性脑梗死或短暂性脑缺血发作（TIA）及周围栓塞性事件合并主动脉弓斑块者（ $\geq 4\text{mm}$ ），且无其他栓子来源证据，分为华法林组（INR：2-3）和双抗组（氯吡格雷联合阿司匹林，各 75mg/d），结果显示，联合血管事件两组之间无差异，而在血管性死亡方面，华法林组有升高的趋势。

该研究的结果表明，双抗治疗与华法林治疗在预防联合性血管事件的疗效方面没有显著性差异，但是华法林组的血管性死亡率更高，同时华法林组需要严格监测 INR。因此，针对此类患者，考虑短期应用双抗治疗，可能会有更好的效果。

出血风险

有适应症患者双抗效果虽好，但出血风险令人担忧。消化道出血容易控制，但颅内出血可怕。因此，应当对患者的消化道出血进行评估。多项因素可导致抗血小板治疗患者消化道损伤及出血风险的增高，包括高龄、既往消化道溃疡/出血史、联合应用 NSAIDs 或类固醇激素、Hp 感染、联合抗栓药治疗，以及吸烟、基线贫血、既往心衰或糖尿病、低体重、衰弱等其他因素。

Statins——他汀治疗

相对于抗凝、剥脱、支架等治疗，他汀是一种相对安全的治疗手段，因此掌握其适应证十分有帮助，有时对于棘手的患者，与其增加抗栓强度，他汀治疗可能会更有帮助。他汀的出现使脑血管病的治疗又增加了一种手段。

阿托伐他汀是目前神经内科用药证据最多的一种他汀类药物。对于非心源性卒中/TIA 患者，阿托伐他汀是唯一被证实降低卒中及其他动脉粥样硬化性心脏病（ASCVD）风险的他汀。在众多缺血性脑血管病中，阿托伐他汀对大血管病变的获益最多。

降脂治疗需要注意两道“防线”，第一防线是 LDL-C 至少要降至 100mg/dl 以下，第二防线则是降至 70mg/dl 更为理想。

中国 2014 年指南脂代谢异常部分推荐：

◇对于非心源性缺血性卒中或 TIA 患者，无论是否伴有其他动脉粥样硬化证据，推荐高强度他汀长期治疗以减少卒中和心血管事件（I，B）；

◇有证据表明，当 LDL-C 下降 $\geq 50\%$ 或 LDL $\leq 70\text{mg/dl}$ （1.8mmol/L）时，二级预防更为有效（II，B）。

◇对于 LDL-C $\leq 100\text{mg/dl}$ （2.6mmol/L）的非心源性缺血性卒中/TIA 患者推荐强化他汀治疗以降低卒中和心血管事件风险（I，B）；

◇对于 LDL-C $< 100\text{mg/dl}$ 的缺血性卒中/TIA 患者，目前尚缺乏证据，推荐强化他汀治疗（I，C）。

◇由颅内大动脉粥样硬化性狭窄（狭窄率 70%~99%）导致的缺血性卒中或 TIA 患者，推荐高强度他汀长期治疗以减少卒中和心血管事件，推荐目标值为 LDL-C $\leq 70\text{mg/dl}$ （1.8mmol/L）（I，B）。

◇颅外大动脉狭窄导致的卒中或 TIA 患者，推荐高强度他汀长期治疗以减少卒中和心血管事件（I，B）。

他汀相关复杂因素的最新证据

年龄问题：美国指南中提及，高强度的他汀应该用于小于 75 岁的临床 ASCVD 患者的一线治疗药物，除非存在禁忌症。不过在临床上，最好不要对年龄进行严格界定，在此提出 75 岁这一标准供参考。

胆固醇控制标准问题：现有观点认为，没有证据表明 LDL $< 40\text{mg/dl}$ 有害，如果可以耐受，该水平以下的患者也可以进行他汀治疗。对于急性期患者，少量使用他汀对冠脉保护可能有一定益处。

颅内出血患者的他汀使用问题：近期一项针对颅内出血患者的研究结论显示，颅内出血患者住院期间使用他汀可以减少近期死亡，改善预后；此外，他汀类药物停药患者的出院回家或住院康复率较住院前及住院期间一直用药的患者低，这一结果提示，不要突然停止使用他汀。

此外，这一研究还给出了几点启示：急性脑出血后他汀类药物治疗至少在短期内较安全，且可改善预后；某些病变，如淀粉样血管病，仍然可能造成他汀类药物使用风险增加，应避免使用；建议初次时间后，发生非淀粉样病变性颅内出血患者至少进行他汀类药物治疗 30 天。

Antihypertensive——抗高血压治疗

降压达标对于靶器官获益意义重大。关于降压治疗，临床上有两个问题较为棘手，其一是何时开始降压，其二是大动脉狭窄的患者降压达标是否会造成低灌注。

① 何时开始降压？

中国急性缺血性卒中降压试验（CATIS）研究了急性缺血性卒中患者立即降压对 1 年后死亡率和主要残疾的影响。入选患者在随机分配后第一个 24h 内，降压目标为收缩压降低 10%~25%，7 天内降压目标为低于 140/90mmHg，并在患者剩余住院期间维持该血压控制水平；所选药物包括静脉 ACEI、钙离子拮抗剂和利尿剂，住院期间停用所有常规降压药物。

研究结果显示，降压治疗并不降低 14 天或出院时的死亡和严重残疾风险，即使收缩压降低，降压治疗组的 1 年累积死亡率和终点事件发生率不优于对照组，降压治疗并不降低 3 个月时的死亡和严重残疾风险。

由此可知，在急性缺血性卒中患者中，住院期间使用抗高血压药物虽然可以降低患者血压，但并不能降低短期和 1 年内死亡及严重残疾、卒中复发、血管时间复合终点的发生风险。此外，研究亚组分析显示，24~48 小时降压组预后相对好，而 24 小时之内降压并无获益，但也并未增加风险。因此，应当视情况选择降压的时间点，降压开始时间稍晚也不必产生过多顾虑。

中国 2014 年指南高血压部分推荐：

◇既往未接受降压治疗的缺血性卒中或 TIA 患者，发病数天后如果收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg，应启动降压治疗（I，A）；对于血压 $< 140/90$ mmHg 的患者，其降压获益并不明确。

◇既往有高血压病史且长期降压药物治疗的缺血性卒中或 TIA 患者，如果没有绝对禁忌，发病后数天应重新启动降压治疗（I，A）。

② 大动脉狭窄患者降压是否会造成低灌注？

前文所述的 CATIS 研究排除了血管狭窄患者，而华法林-阿司匹林症状性颅内疾病（WASID）研究证实，颅内动脉粥样硬化患者应维持收缩压低于 140mmHg。而对于具有血管狭窄的患者，降压不是禁忌，但是需要因人而异，耐心降压。

中国 2014 年指南高血压部分推荐：

◇由于颅内大动脉粥样硬化性狭窄（狭窄率 70%~99%）导致的卒中或 TIA 患者，推荐收缩压降至 140mmHg 以下，舒张压降至 90mmHg 以下（II，B）。

◇由于低血流动力学原因导致的卒中或 TIA 患者，应权衡降压速度与幅度对患者耐受性及血液动力学影响（IV，D）。

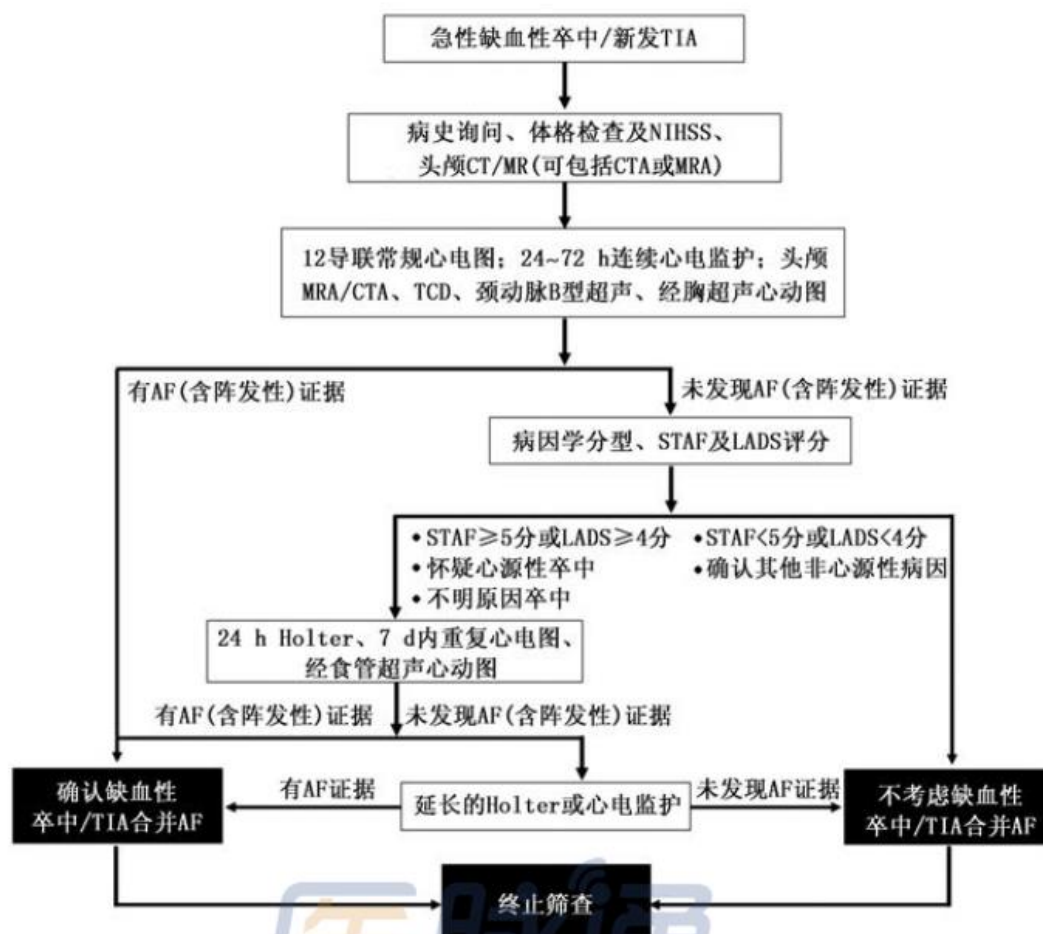
◇降压药物种类和剂量的选择以及降压目标值应个体化，应全面考虑药物、卒中特点和患者三方面因素（II，B）。

如何预防心源性栓塞？

卒中合并房颤筛查

我国缺血性卒中合并房颤诊断率显著低于欧美和其他亚裔人群，部分缺血性卒中合并阵发性房颤的患者可能被漏诊。而 Meta 分析显示，多次筛查后发现，卒中或 TIA 患者伴发房颤比例高达 23.7%。对房颤筛查的重视不足、手段单一，是我国缺血性卒中伴发房颤诊断率低的重要原因。

针对这一事实，2014年缺血性卒中/TIA患者合并心房颤动的筛查及抗栓治疗中国专家共识，给出了缺血性卒中/TIA患者合并房颤的诊断流程。



注: NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表; MR:磁共振; CTA:CT血管造影; MRA:磁共振血管造影; TCD:经颅多普勒; STAF:针对缺血性卒中患者的AF筛查评分; Holter:动态心电图; 流程图中超声心动图对筛查AF没有直接帮助,但可帮助检出左心耳有无附壁血栓,发现其他心源性卒中证据

在这一流程中，有两项量表值得一提。其一为 STAF 评分，通过五个变量来判断缺血性卒中和心血管的关系：

项目	得分
年龄 > 62岁	2分
美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS ≥ 8分)	1分
左房扩大	2分
责任血管无50%以上狭窄或非腔隙性脑梗死	3分
总分	8分

血管原因定义包括大血管、小动脉、症状性夹层。当评分超过 5 分时，则约 90%的可能来自心脏栓子，小于 5 分则动脉源性可能大。

另一量表为 LADS 评分：

项目	评分
左心房直径 (mm)	
<35	0
35 ~ 44	1
≥45	2
年龄 (岁)	
<60	0
60 ~ 79	1
≥80	2
诊断	
短暂性脑缺血发作	0
卒中	1
发病前1年吸烟史	
有	0
无	1
总分	6分

该量表总分为 6 分，大于 4 分为房颤高风险患者，识别房颤敏感性为 85.5%，特异性为 53.1%，预测价值低于 STAF 评分。

欧洲相关指南总结了缺血性卒中/TIA 合并 AF 的常见特点，出现以下之一考虑心源性卒中可能：

- ◇高龄严重卒中（NIHSS≥10，年龄≥70 岁）
- ◇既往不同动脉分布区栓塞
 - >>空间多发（前后循环同时梗死，双侧梗死）
 - >>时间多发（不同时间的梗死灶）
- ◇其他系统性血栓栓塞的征象（肾脏和脾脏的楔形梗死、四肢、肠系膜动脉）

◇梗死血管分布主要是皮层，或者皮层下大范围豆纹动脉区梗死

◇MCA 高密度影（无同侧颈内动脉严重狭窄）

◇闭塞大血管快速再通（反复神经超声评价）

可疑心源性卒中未发现房颤及其他心脏栓塞证据，应考虑阵发性房颤可能。

中国专家共识推荐的筛查方法：

◇常规心电图检查——现行指南均推荐对所有急性缺血性卒中和 TIA 患者进行常规 12 导联心电图检查，然而几次心电图可能无法发现阵发性房颤，所以应当多次重复进行心电图检查。一项研究显示，卒中 3 天内重复心电图 1~4 次，新发现 10%阵发性房颤患者。

◇连续心电监护——美国和欧洲的相关指南将连续心电监护至少 24h 作为 I 级推荐，连续心电监护可提高对阵发性房颤的诊断率；然而其检出率受到重视程度、系统培训情况、自动房颤识别和报警系统使用情况等因素的影响。

◇24h Holter——该检查对诊断包括阵发性房颤在内的心律失常有重要价值，不明原因缺血性卒中/TIA 患者/疑似心源性栓塞而未发现证据者，推荐 24h Holter 心电监测（I，A）。

◇专家共识还表示，延长的 Holter 心电检查可以显著提高房颤检出率。多项小样本研究发现，对于隐源性缺血性卒中/TIA 患者，若常规筛查中未发现 AF，则 30d Holter 心电监测可在约 10%~20%患者中发现阵发性 AF。

一些研究者正在致力于长期心电监测的研究，除了 21 天、30 天心电监测之外，还有 3 年植入式心电监测的尝试。随着监测时间延长，检出率也随之增多。总之，隐源性卒中患者应当连续长时间检测。

此外，增加房颤检出率还要注意年龄因素。我国房颤患病率随年龄增长而增加，如果患者暂时找不到原因，但年龄足够大，应当考虑一过性房颤等因素的可能性。

房颤后的抗凝时机

发现房颤后应当何时抗凝？2014 年 AHA/ASA 指南更新做了如下推荐：

◇口服抗凝药联合治疗（如华法林或新型口服抗凝药物联合抗血小板治疗）不推荐用于缺血性卒中或者 TIA 的非瓣膜性房颤患者，但是可以用于冠心病，尤其是急性冠脉综合征以及支架植入术后的非瓣膜性房颤患者（II，C）。

◇大多数的合并卒中/TIA 的房颤患者应该在神经系统症状发作的 14 天内开始口服抗凝治疗（IIa，B）。

◇卒中/TIA 的房颤患者出血转化风险较大时（如大面积梗塞，影像学检查合并出血，没有控制的高血压，或者有其他出血倾向时），开始口服抗凝的时间应推迟到神经系统症状发作 14 天之后（IIa，B）。

德国专家对于心源性栓塞早期抗凝存在“1、3、6、12”原则，阐明了心源性栓塞急性期后何时抗凝取决于梗塞面积，面积大易出血，应谨慎：

>>TIA 后 1 天即可抗凝；

>>非致残性的小面积梗塞，应在 3 天后抗凝；

>>中度梗塞应在 6 天后使用；

>>大面积梗塞应等待至少 2~3 周。

由于房颤所致心源性卒中早期复发（卒中 2 周内）的风险为每天 0.1%~1.3%，抗凝何时启动尚不明确，RAF 研究对心源性栓塞早期复发 vs 抗凝出血进行了讨论，阐述了抗凝的疗效与时机。

研究结果显示，房颤患者急性卒中后 90 天内复发性脑缺血和严重出血的发生率较高；高 CHA₂DS₂-VASc 评分、高 NIHSS 评分、大面积梗死以及抗凝的类型等每一项都会增加卒中复发和出血的风险；初始抗凝治疗的最佳时机是卒中后 4~14 天，单独使用口服抗凝剂者预后优于单独使用低分子肝素或低分子肝素桥接口服抗凝剂者，这可能与使用低分子肝素者病情更加严重、吞咽功能障碍、以至于不能口服抗凝剂有关。

抗凝药物的选择

华法林是房颤相关心源性栓塞抗凝的金标准，其治疗窗很窄，安全有效区域 INR 需控制在 2~3 之间。华法林的 INR 不在目标范围内会显著增加出血和血栓风险。

HAS-BLED 评分可以预估患者抗凝治疗的出血风险：

首字母	风险标准	评分
H	高血压	1
A	肾功能或肝功能异常 (每项为 1 分)	1或2
S	卒中	1
B	出血史	1
L	INR不稳定	1
E	高龄 (年龄 > 65岁)	1
D	合并使用药物或摄入酒精 (每项为 1 分)	1或2

遗憾的是，评分高的患者往往也是抗凝容易获益的人，因此不能因为评分高而不对其进行抗凝。此时需与患者进行沟通，并且嘱患者注意生活中避免出血的细节习惯。

新型口服抗凝药 NOAC 的研发倾向于抑制凝血瀑布中的单一凝血因子，大致分为两类，一类是直接 Xa 因子抑制剂（利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班），另一类是直接凝血酶抑制剂（希美加群、达比加群）。

NOAC 具有显著优势，其抗凝效果应不劣于华法林或优于华法林，出血并发症不多于华法林，脑出血并发症少于华法林，具有良好安全性。此外，它的药物食物相互作用较少，无需频繁检测，服用方法简单，无需调整剂量。

NOAC 的劣势一是价格较贵，二是新型抗凝药除达比加群之外，目前还没有直接的拮抗剂。

性质	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
无需常规监测凝血指标	√	√	√	√
无需调整剂量	√	√	√	√
给药方式	一日两次	一日一次	一日两次	一日一次

2014 中国指南关于心源性栓塞二级预防的推荐：

◇对伴有房颤（包括阵发性）的缺血性卒中或 TIA 患者，推荐使用适当剂量的华法林口服抗凝治疗，以预防再发的血栓栓塞时间。华法林的目标剂量是维持 INR 在 2.0~3.0 (I, A)。

◇新型口服抗凝剂可作为华法林的替代药物（包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班）（I，A），选择何种药物应考虑个体化因素。

◇伴有房颤的缺血性卒中或 TIA 患者，若不能接受口服抗凝药物治疗，推荐应用阿司匹林单药治疗（I，A）。氯吡格雷联合阿司匹林可能是合理的（II，B）。

总结

二级预防可以有效减少卒中复发，但要适度 and 个体化。即使不能改变卒中的最终结局，也可以改变卒中生存期间患者的体验和感受，努力让患者体验更高质量的生活。