

阿司匹林在脑卒中一级预防中的应用

杨钊 刘建荣

【摘要】 阿司匹林对脑卒中二级预防的效果已经确定,但其在脑卒中一级预防中的获益和风险仍存在较大争议。基于现有的临床证据,仅部分人群从阿司匹林一级预防措施中获益,本文结合相关脑卒中一级预防指南和主要文献,就阿司匹林在脑卒中一级预防中的应用依据、作用机制、适用人群及风险评价等简要概述。

【关键词】 卒中; 一级预防; 阿司匹林; 综述

Application of aspirin in the primary prevention of stroke

YANG Zhao, LIU Jian-rong

Department of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: LIU Jian-rong (Email: liujr300@medmail.com.cn)

【Abstract】 Aspirin is effective in the second prevention for stroke. However, its benefits and risk in the primary prevention are disputed. Based on current clinical observation, only part of the population could benefit from aspirin in the primary prevention. This article focuses on the evidence, mechanism, applicable people and risk assessment in the application of aspirin based on guidelines and important articles for the primary prevention of stroke.

【Key words】 Stroke; Primary prevention; Aspirin; Review

抗血小板药物阿司匹林在脑卒中一级预防中的应用一直存有争议,近期美国食品与药品管理局(FDA)发表声明,目前尚无足够证据支持阿司匹林作为心肌梗死和脑卒中中的一级预防药物,引起各界热烈讨论。笔者认为,美国食品与药品管理局的声明旨在规范缺血性事件一级预防用药,强调阿司匹林不能扩大到所有人群的脑卒中一级预防,并未否认其在特殊人群中的一级预防作用。

一、阿司匹林应用于脑卒中一级预防的依据

奠定阿司匹林在脑卒中一级预防地位的依据源自 6 项经典的阿司匹林一级预防临床试验^[1-6]。其中大多数研究结果证实阿司匹林能够降低心血管病风险,而降低脑卒中风险作用不确切,仅有 2005 年的妇女健康研究(WHS)结果显示,小剂量阿司匹林可使女性首次脑卒中发生率降低^[6],提供了

阿司匹林在女性人群脑卒中一级预防中的大样本研究证据。对上述 6 项临床试验进行 Meta 分析的结果显示,阿司匹林能够显著减少冠心病、非致死性心肌梗死和主要心血管事件(心肌梗死、脑卒中或心血管病性死亡)风险,而不能明显降低脑卒中的发生率^[7]。但对于女性而言,阿司匹林的一级预防作用较为肯定^[6]。此后,又有 3 项大型阿司匹林一级预防临床试验结果公布,均提示阿司匹林作为脑卒中一级预防用药的效果并不十分明显,而且试验设计存在缺陷,因此所得结果不甚令人信服^[8-10]。基于上述 9 项阿司匹林一级预防临床试验的 Meta 分析结果表明,阿司匹林可以降低全因病死率,以及心肌梗死、缺血性卒中和主要心血管事件之发生率,同时亦可以增加发生出血性卒中和胃肠道出血的风险^[11]。

最近 Seshasai 等^[12]对上述 9 项临床试验进行 Meta 分析,纳入超过 10 万名受试者,平均随访 6 年,结果显示,阿司匹林可使心血管病发生率降低 10% ($OR = 0.900, 95\%CI: 0.850 \sim 0.960; P < 0.05$),主要获益是非致死性心肌梗死发生率降低 ($OR = 0.800,$

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.004

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科

通讯作者: 刘建荣 (Email: liujr300@medmail.com.cn)

95%CI:0.670~0.960; $P<0.05$);但出血性事件风险增加($OR=1.700$,95%CI:1.170~2.460; $P<0.05$),其中重要出血事件风险增加约30%($OR=1.310$,95%CI:1.140~1.500; $P<0.05$);而且心血管疾病死亡风险并无明显改变($OR=0.990$,95%CI:0.850~1.150; $P<0.05$)。提示阿司匹林并不能减少心血管病死亡风险,因其获益可能被主要出血事件风险所抵消。鉴于此,Seshasai等^[12]认为,对所有存在危险因素的人群广泛应用阿司匹林作为血管性疾病一级预防药物,需谨慎考虑。健康人群是否适宜阿司匹林一级预防,主要取决于其发生心血管事件的风险,对大多数人群而言,阿司匹林一级预防的风险可能超过其获益。因此,阿司匹林的一级预防作用尚存争议,不适用于所有人群,但某些特殊人群仍可获益。

二、阿司匹林预防脑卒中的作用机制

1. 抗血小板聚集作用 阿司匹林预防和治疗脑卒中的重要机制是其抗血小板聚集作用。阿司匹林与环氧合酶-1(COX-1)不可逆性结合,抑制血栓素 A_2 (TXA $_2$)合成,继而阻断血栓素 A_2 介导的血小板聚集,使心脑血管病的发生风险降低^[13]。

2. 抗氧化应激与内皮保护作用 氧化应激是心血管病高危患者常见的病理生理学反应,阿司匹林通过抑制环氧合酶-2(COX-2)而减少前列腺素之合成、降低羟基自由基和超氧阴离子水平,减弱抗氧化应激反应^[14]。阿司匹林抗氧化应激的效果体现在内皮功能的改善,而血栓素 A_2 、前列腺素 H_2 (PGH $_2$)和过氧化物聚集均可破坏并降低内皮细胞一氧化氮之生物活性,导致内皮舒张功能障碍。有研究显示,一氧化氮可能是阿司匹林改善内皮依赖性血管舒张功能的作用靶点^[15]。

3. 抗炎反应与稳定斑块作用 氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)沉积于内皮可刺激巨噬细胞分泌多种炎性因子,激活血小板,趋化单核细胞和淋巴细胞进入血管壁,促进动脉粥样硬化进程。阿司匹林通过抑制内皮细胞核因子- κ B(NF- κ B)依赖性黏附分子的表达,阻断单核细胞和CD4淋巴细胞与血管内皮的黏附,进而减轻炎性细胞的黏附趋化作用^[16]。目前认为,血小板与炎性细胞分泌炎性因子之间的恶性循环是不稳定型粥样硬化斑块形成的重要机制^[14]。有研究显示,低剂量阿司匹林在降低大鼠血液中可溶性细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子水平的同时,可增加主动脉斑块部位的胶原蛋白数目,提示阿司匹

林的抗炎反应作用有助于稳定斑块^[17]。

4. 抑制血管重构 氧化应激、炎症反应、炎性细胞趋化作用均可导致血管功能改变,进而诱发血管重构,血管平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化性血管损伤和血管重构的关键环节。目前已知,血管平滑肌细胞增殖受细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的调控,对离体平滑肌细胞的研究发现,阿司匹林可以上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21Waf1/p27Kip1的表达,从而抑制血小板源性生长因子(PDGF)诱导的血管平滑肌细胞增殖^[18]。

三、阿司匹林作为脑卒中一级预防用药的适用人群

由于阿司匹林存在增加出血性卒中和胃肠道出血的风险,故不适宜作为所有人群的脑卒中一级预防药物^[11]。我们认为,阿司匹林作为心肌梗死高危患者的一级预防药物获益较大,在风险一致的情况下,人群愈高危,净获益愈大。

1. 阿司匹林适用于高心血管病风险人群的一级预防 阿司匹林单药治疗是否具有脑卒中一级预防作用,Ridker等^[6]进行的妇女健康研究给出了较为明确的答案。该项研究共纳入39876名年龄 ≥ 45 岁的健康女性,随机予阿司匹林100mg(隔日一次)或安慰剂治疗,随访10年。其结果显示,与安慰剂组相比,阿司匹林组受试者脑卒中风险下降17%($P=0.040$),其中,缺血性卒中风险下降24%($P=0.009$)、短暂性脑缺血发作(TIA)风险下降22%($P=0.010$);进一步的亚组分析提示,以年龄 >65 岁的女性受试者获益最大,其严重心血管病风险降低26%($P=0.008$)、首次心肌梗死和缺血性卒中风险分别降低34%($P=0.040$)和30%($P=0.050$);对不良事件的观察表明,阿司匹林组受试者发生严重胃肠道出血风险(0.60%)略高于安慰剂组(0.50%; $RR=1.400$,95%CI:1.070~1.830, $P=0.020$),但出血性卒中组间差异无统计学意义($P=0.310$)。表明健康女性可以从长期服用低剂量阿司匹林中获益,而且老年女性能够获得双重益处(降低首次心肌梗死和缺血性卒中发生率),不良反应轻微。妇女健康研究结果证实了阿司匹林的一级预防作用,从而奠定了其用于女性脑卒中一级预防的地位,尤其在不良反应风险一致的情况下,患者发生心血管病风险越大,净获益越大。2010年美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)脑卒中一级预防指南^[19]推荐的阿司匹林适用人群为:(1)阿司匹林获益大于风险

的高心血管风险人群(10 年心血管风险为 6% ~ 10%)。推荐服用阿司匹林预防心血管事件(不仅限于脑卒中; I 类推荐, A 级证据)。(2) 高心血管风险、阿司匹林获益大于风险的女性人群。推荐剂量为 81 mg/d 或 100 mg(隔日一次)以预防首次脑卒中的发生(II a 类推荐, B 级证据)。(3) 对于低危人群,阿司匹林作为预防首次脑卒中的药物是无效的(III 类推荐, A 级证据)。(4) 对于无其他明确心血管病病史的糖尿病或糖尿病伴无症状性外周动脉疾病(踝肱指数 ≤ 0.99)患者,阿司匹林预防首次脑卒中的发生是无效的(III 类推荐, B 级证据)。《中国卒中一级预防指南 2010》^[20]也有类似推荐,即阿司匹林用于高卒中风险人群以预防心脑血管病的发生(I 类推荐, A 级证据);同时推荐高风险女性人群应用阿司匹林以预防首次脑卒中的发生(II 类推荐, A 级证据)。2014 年 AHA/ASA 脑卒中一级预防指南在上述推荐的基础上增加了以下建议^[21]:(1) 可以考虑阿司匹林用于预防慢性肾病患者[肾小球滤过率 $< 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.732 \text{ m}^2)$]首次脑卒中的发生(II b 类推荐, C 级证据),但不适用于严重肾病患者[慢性肾病 4 或 5 期、肾小球滤过率 $< 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.732 \text{ m}^2)$]。(2) 应用阿司匹林预防糖尿病不伴其他高危因素患者的首次脑卒中是无效的(III 类推荐, A 级证据)。(3) 由于缺少相关临床试验的证据,因此排除阿司匹林和西洛他唑以外的其他抗血小板药物,亦不建议以阿司匹林作为预防首次脑卒中用药(III 类推荐, C 级证据)。

2. 阿司匹林适用于心房颤动患者缺血性卒中中的一级预防 心房颤动是脑卒中之高危因素,即使是无心脏瓣膜病变的患者,心房颤动也可使脑卒中发生率升高 4 ~ 5 倍^[22]。美国因心房颤动导致的栓子栓塞约占所有缺血性卒中的 10%,其在老年患者中所占比例更大^[23]。虽然年龄为 70 岁的心房颤动患者每年完全性脑卒中发生率约为 3.50%,但由于患者年龄及其他临床特征的不同,脑卒中风险可增加 20 倍^[24-25]。有研究显示,控制心律并不能减少脑卒中的发生,心房颤动患者的脑卒中预防主要依靠抗栓治疗。一项纳入 6 项大样本随机对照临床试验的 Meta 分析表明,抗栓治疗可以有效降低心房颤动患者脑卒中发生率,华法林组患者每年缺血性卒中发生率约为 2%,低于阿司匹林组的 4.30% ($HR = 0.480, 95\% \text{ CI}: 0.370 \sim 0.610; P = 0.000$);而出血并发症发生率(2.20%)高于阿司匹林组的 1.30% ($HR =$

1.710, 95% CI: 1.210 ~ 2.410; $P = 0.020$),而且需定期检测国际标准化比值(INR)^[26]。胡大一等^[27]的研究发现,与阿司匹林相比,华法林可使缺血性卒中的相对危险下降 62%,但出血性卒中风险有所增加,与国外研究结果一致。临床多采用 CHADS₂ 评分系统评价心房颤动性缺血性卒中风险,其中充血性心力衰竭、高血压、年龄 > 75 岁、糖尿病各评 1 分,既往脑卒中或短暂性脑缺血发作评 2 分;总评分为零即低风险[(0.50% ~ 1.70%)/年]、1 分为中等风险[(1.20% ~ 2.20%)/年]、 ≥ 2 分为高风险[(1.90% ~ 7.60%)/年],该评分系统已经多项临床试验结果所验证^[28-29]。此后又推出 CHA₂DS₂-VASc 评分系统,进一步细化了评分项目,将年龄分为两项分值(65 ~ 74 岁为 1 分、 ≥ 75 岁为 2 分),同时还增加了血管病变(外周动脉疾病、心肌梗死、主动脉粥样硬化斑块)1 分和女性 1 分。相对于 CHADS₂ 评分系统的简便易行,CHA₂DS₂-VASc 评分系统对中至低风险(0 ~ 1 分)的评价更为精准。抗凝药治疗脑卒中的绝对风险阈值主要受抗凝治疗过程中出血风险、患者意愿和对抗凝监测条件的影响。大多数学者认同高心房颤动风险患者应予华法林抗凝治疗,低风险患者选择阿司匹林,而中等风险患者尚存争议。《中国卒中一级预防指南 2010》^[20]推荐:(1) 低风险患者选择阿司匹林 75 ~ 325 mg/d 以预防脑卒中(I 类推荐, A 级证据)。(2) 在无禁忌证的情况下,中等风险患者可选择阿司匹林(75 ~ 325 mg/d)或华法林治疗(国际标准化比值控制在 2.00 ~ 3.00; I 类推荐, A 级证据)。(3) 在无禁忌证的情况下,高风险患者可选择华法林抗凝治疗(国际标准化比值控制在 2.00 ~ 3.00; I 类推荐, A 级证据)。(4) 对于存在抗凝药禁忌证或就诊医院无条件行国际标准化比值监测的患者不能采用华法林抗凝治疗。对于中至低风险患者,推荐抗血小板治疗(阿司匹林 75 ~ 325 mg/d; I 类推荐, A 级证据);对于高风险患者,阿司匹林(75 ~ 100 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d)治疗效果优于阿司匹林单药治疗(II 类推荐, B 级证据),然而出血风险增加。2014 年 AHA/ASA 脑卒中一级预防指南^[21]对非瓣膜性心房颤动患者的抗血小板治疗有如下推荐:CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 分者,发生出血并发症的风险较低,可考虑抗凝或阿司匹林治疗(II b 类推荐, C 级证据)。因此,需根据患者危险因素(特别是颅内出血风险)、治疗费用、药物耐受性、患者意愿,以及药物间潜在相互作用选择个体化抗

栓药治疗。

3. 阿司匹林用于无症状性颈动脉狭窄患者缺血性卒中一级预防 颈内动脉颅外段或颈动脉球部粥样硬化性病变与脑卒中风险增加有关。无症状性颈动脉粥样硬化研究(ACAS)曾对颈动脉内膜切除术(CEA)辅助“最佳”药物治疗与单纯“最佳”药物治疗无症状性颈动脉狭窄之疗效进行比较^[30],此后药物治疗的临床研究才取得明显进展。近期研究显示,无症状性颈动脉狭窄患者药物治疗脑卒中的年发生率可降至 1% 以下^[31-33],由于无症状性颈动脉狭窄患者施行颈动脉内膜切除术后发生脑卒中的绝对风险无明显降低,药物治疗可能会减少或消除其对血运重建的贡献。2014 年 AHA/ASA 脑卒中一级预防指南^[21]对无症状性颈动脉狭窄的药物治疗有如下推荐:(1)应遵循医嘱,每日服用阿司匹林或其他汀类调脂药。应筛查其他可治疗的脑卒中相关危险因素,采取适宜的治疗措施并改变生活方式(I 类推荐,C 级证据)。(2)在无禁忌证的情况下,施行颈动脉内膜切除术的患者围手术期和术后建议服用阿司匹林(I 类推荐,C 级证据)。

四、心血管病风险评价及不良反应监测

基于 Framingham 队列研究的 Framingham 模型是目前常用且证据充分的心血管病风险评价工具,主要用于预测冠心病发病绝对风险(包括心肌梗死、冠心病死亡、心绞痛和冠状动脉功能障碍)^[34],将动脉粥样硬化传统危险因素如性别、年龄、吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病作为分层因素,以 10 年心血管病发病或病死的绝对风险指导脑卒中中的一级预防。国内学者对比分析多项中国队列研究^[35-36]与 Framingham 队列研究,发现参照 Framingham 模型计算的中国人冠心病发生风险较实际高,据此制定了适宜中国人群的心血管病风险评价模型^[36]。2014 年 AHA/ASA 脑卒中一级预防指南^[21]建议,采用脑卒中风险评价工具进行首次脑卒中风险评价(II a 类推荐,B 级证据)。

阿司匹林的主要不良反应是消化道出血,因此治疗期间长期随访至关重要。除规范应用合理剂量外,尚需注意监测和观察消化道症状和出血等不良反应,尤其是在治疗的最初 12 个月内,应密切观察黑便并定期行便潜血检测。阿司匹林肠溶片为最佳剂型,肠溶片在肠道内缓慢释放,不损伤肠黏膜且血药浓度达峰值时间延长(普通阿司匹林达峰值时间为 30~40 分钟、肠溶片达峰值时间为 3~4 小

时),不建议应用普通阿司匹林或将阿司匹林肠溶片咀嚼或碾碎服用。有研究证实,阿司匹林不良反应与剂量密切相关^[37],目前常规推荐的阿司匹林剂量为 75~100 mg/d,>100 mg/d 时消化道出血事件发生率显著升高。

综上所述,虽然阿司匹林在脑卒中一级预防中的作用尚存诸多争议,然而注意脑卒中风险评价、消化道出血等并发症风险评价及采用个体化合理剂量和剂型仍然能为患者带来较大获益。

参 考 文 献

- [1] Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, Gilliland J, Doll R. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1988, 296:313-316.
- [2] Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med*, 1989, 321:129-135.
- [3] Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*, 1998, 351:233-241.
- [4] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1998, 351:1755-1762.
- [5] de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*, 2001, 357:89-95.
- [6] Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2005, 352:1293-1304.
- [7] Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*, 2006, 98:746-750.
- [8] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300:2134-2141.
- [9] Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008, 337:

- A1840.
- [10] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 303:841-848.
- [11] Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*, 2011, 124:621-629.
- [12] Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172:209-216.
- [13] Khan Q, Mehta JL. Relevance of platelet-independent effects of aspirin to its salutary effect in atherosclerosis-related events. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12:185-190.
- [14] Yang GJ. Cardiovascular protective mechanism of aspirin except for its antithrombotic effect. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2012, 51:420-421. [杨国君. 阿司匹林抗栓外的心血管保护作用机制. *中华内科杂志*, 2012, 51:420-421.]
- [15] Monobe H, Yamanari H, Nakamura K, Ohe T. Effects of low-dose aspirin on endothelial function in hypertensive patients. *Clin Cardiol*, 2001, 24:705-709.
- [16] Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. Aspirin inhibits nuclear factor - kappa B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation*, 1995, 91:1914-1917.
- [17] Cyrus T, Sung S, Zhao L, Funk CD, Tang S, Praticò D. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*, 2002, 106:1282-1287.
- [18] Marra DE, Simoncini T, Liao JK. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation by sodium salicylate mediated by upregulation of p21 (Waf1) and p27 (Kip1). *Circulation*, 2000, 102:2124-2130.
- [19] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42:517-584.
- [20] "Guidelines for the primary prevention of stroke" write group, Cerebrovascular Disease Study Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the primary prevention of stroke (2010). *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:282-288. [中华医学会神经病学分会脑血管病学组“卒中一级预防指南”撰写组. 中国卒中一级预防指南 2010. *中华神经科杂志*, 2011, 44:282-288.]
- [21] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45:3754-3832.
- [22] Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*, 2008, 92:17-40.
- [23] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*, 1991, 22:983-988.
- [24] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*, 2007, 69:546-554.
- [25] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*, 2008, 39:1901-1910.
- [26] van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*, 2002, 288:2441-2448.
- [27] Hu DY, Zhang HP, Sun YH, Jiang LQ. The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2006, 34:295-298. [胡大一, 张鹤萍, 孙艺红, 姜立清. 华法林与阿司匹林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的随机对照研究. *中华心血管病杂志*, 2006, 34:295-298.]
- [28] Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 2003, 290:2685-2692.
- [29] Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*, 2004, 110:2287-2292.
- [30] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 1995, 273:1421-1428.
- [31] Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*, 2009, 40:E573-583.
- [32] Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population - based study. *Stroke*, 2010, 41:E11-17.
- [33] Woo K, Garg J, Hye RJ, Dilley RB. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 2010, 41:975-979.
- [34] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998, 97:1837-1847.
- [35] Liu J, Zhao D, Wang W, Wu GX, Zeng ZC, Liu J, Qin LP, Sun JY, Wu ZS. Comparison between the results from the Chinese Multi-Provincial Cohort Study and those from the Framingham Heart Study. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2004, 32:167-172. [刘静, 赵冬, 王薇, 吴桂贤, 曾哲淳, 刘军, 秦兰萍, 孙佳艺, 吴兆苏. 中国多省市心血管病危险因素队列研究与美国弗莱明翰心脏研究结果的比较. *中华心血管病杂志*, 2004, 32:167-172.]
- [36] Wu Y, Liu X, Li X, Li Y, Zhao L, Chen Z, Li Y, Rao X, Zhou B, Detrano R, Liu K; USA - PRC Collaborative Study of Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group; China Multicenter Collaborative Study of Cardiovascular Epidemiology Research Group. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese

adults. Circulation, 2006, 114:2217-2225.
[37] Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet

reactivity despite use of aspirin: a systematic review. Am Heart J, 2007, 153:175-181.

(收稿日期:2014-12-24)

· 临床医学图像 ·

黑色素瘤

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.018

Melanoma

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: mrbold@163.com)

图 1 女性患者,34 岁。主因头痛 10 d 就诊。头部 MRI 检查显示,右侧额叶和基底节区占位性病变。术后病理证实为恶性黑色素瘤 1a 矢状位 T₁WI 显示右侧额叶和基底节区分叶状混杂异常信号影,病灶呈等信号,其内呈散在斑片状高信号(箭头所示) 1b 矢状位抑脂 T₁WI 显示病灶内高信号区域信号未减低(箭头所示) 1c 横断面 T₂WI 显示病灶呈不均匀低信号(箭头所示),可见散在出血灶,周围明显水肿,占位效应明显,右侧侧脑室额角受压封闭 1d 矢状位增强 T₁WI 显示病灶边缘呈明显不规则强化(箭头所示) 1e 横断面 GRE 显示病灶呈明显低信号

Figure 1 A 34-year-old female patient had suffered headache for 10 d and came to clinic. MRI showed an occupying lesion located in the right frontal lobe and right basal ganglia region. Postoperative pathological diagnosis revealed malignant melanoma. Sagittal T₁WI showed an irregular lobulated lesion with inhomogeneous isointensity located in the right frontal lobe and basal ganglia region, and scattered high-intensity signal within it (arrow indicates, Panel 1a). Sagittal fat-suppressed T₁WI showed no obvious signal reduction in the scattered high-intensity regions (arrow indicates, Panel 1b). Axial T₂WI showed heterogeneous low-intensity signal (arrow indicates) with several hemorrhagic foci. Marked surrounding peritumoral edema revealed an obvious mass effect. The adjacent frontal horn of the right lateral ventricle was compressed (Panel 1c). Sagittal T₁WI with contrast showed obviously irregular enhancement (arrow indicates, Panel 1d). Axial GRE showed very low-intensity signal within the lesion (Panel 1e).

黑色素瘤为颅内少见恶性肿瘤,分为原发性和继发性两种类型。原发性黑色素瘤的组织来源为软脑膜、蛛网膜和硬脑膜黑色素细胞,不伴颅外黑色素瘤或内脏转移;主要位于颅底、脑干底面、视交叉和大脑沟裂,可沿蛛网膜下隙呈小结节播散,引起受累区域脑膜粘连,甚至脑积水,亦可侵犯脑表面血管致蛛网膜下隙出血,少数累及颅骨。继发性黑色素瘤临床十分常见,其发生率在脑转移瘤中仅次于肺癌和乳腺癌,以灰质或灰白质交界区好发,常呈多发。CT主要表现为圆形和(或)类圆形、结节样高密度影,亦可呈等密度,低密度少见;增强扫描可见明显的结节样或环形强化灶,合并出血和坏死。由于黑色素为顺磁性肿瘤,可缩短 T₁和 T₂弛豫时间,故 MRI 表现具有一定特异性:T₁WI 呈高信号(图 1a),抑脂序列高信号区域无信号下降,提示为非脂肪组织(图 1b);T₂WI 呈低信号(图 1c);FLAIR 成像为高信号。由于肿瘤组织黑色素含量不同或出血信号干扰,黑色素瘤在 MRI 上可呈现以下类型:(1)黑色素型,表现为 T₁WI 高信号、T₂WI 低信号。(2)不含黑色素型,T₁WI 低或等信号、T₂WI 高或等信号。(3)混合型,与前者均不同。(4)血肿型,肿瘤组织内伴不同时期的血肿征象(图 1c)。黑色素瘤组织血运丰富,易侵犯血管壁致肿瘤组织出血和广泛经血行转移。MRI 增强扫描呈现明显的结节样或环形强化灶(图 1d),梯度回波序列(GRE)呈不均匀低信号,提示肿瘤组织内含顺磁性物质或出血(图 1e)。脑血管造影所见肿瘤血供丰富和对对比剂染色征象具有较高的临床诊断价值。对于影像学特征不典型的黑色素瘤应注意与胶质瘤合并瘤卒中、脑膜瘤及其他类型脑转移瘤、单纯脑出血等相鉴别,脑表面肿瘤侵犯邻近脑膜和血管时,应注意与单纯蛛网膜下隙出血或脑膜炎相鉴别。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)