

脑卒中二级预防研究进展:综合中国学者在 国外杂志的报道

陆璐 何俐

【摘要】 2013 年以来,中国学者在国外相关专业杂志上发表了多篇高质量的脑卒中二级预防研究成果,内容涉及中国缺血性卒中患者基于指南的二级预防综合管理项目的实施、氯吡格雷联合阿司匹林在非心源性卒中和短暂性脑缺血发作患者中的预防效果、颅内支架植入术后再狭窄患者的缺血事件复发风险、高血压致脑卒中复发与脑卒中亚型的相关性,以及心房颤动抗凝治疗质量控制对脑卒中复发的影响。本文对上述研究进行简要综述。

【关键词】 卒中; 中国; 综述

Research progress of secondary prevention for stroke: reports from China

LU Lu, HE Li

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: HE Li (Email: heli2003new@126.com)

【Abstract】 Chinese researchers have published some studies in English journals since 2013 on the secondary prevention of stroke. These studies focused on implementation of a structured guideline-based program for the secondary prevention of ischemic stroke in China, clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (TIA), higher risk of recurrent ischemic events in patients with intracranial in-stent restenosis, association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype, impact of quality of anticoagulation control, and so on. In this review, we outline the data of these high-qualified studies on secondary prevention of stroke.

【Key words】 Stroke; China; Review

2013 年以来,中国学者在国外相关专业杂志上发表了多篇高质量的脑卒中二级预防研究成果,内容涉及中国缺血性卒中患者基于指南[美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)2010 年脑卒中二级预防指南^[1]]的二级预防综合管理项目的实施、氯吡格雷联合阿司匹林在非心源性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)患者中的预防效果、颅内支架植入术后再狭窄患者缺血事件的复发风险、高血压致脑卒中复发与脑卒中亚型的相关性,以及心房颤动抗凝治疗质量控制对脑卒中复发的影响等。这些研究成果对加强脑卒中二级预防、减轻脑卒中疾病负担具有重要意义,为进一步提高我国脑卒中二级预防提供了重要信息。本文对上述研究进行简要综述。

一、缺血性卒中患者基于指南的二级预防综合管理项目的实施

我国缺血性卒中发病率高,但脑卒中高危患者对二级预防方案的依从性尚不理想^[2]。北京协和医院崔丽英教授研究团队在“十一五”国家科技支撑计划项目资助下提出了中国缺血性卒中患者基于指南的二级预防综合管理项目,并评价项目的实施是否有助于提高患者对二级预防方案的依从性^[3]。此项研究是全国性多中心随机对照试验(RCT),共纳入 47 所医院的 3821 例缺血性卒中和短暂性脑缺血发作患者,随机分为综合管理项目组和常规治疗组。综合管理项目组的干预方式包括专家管理、依据循证指南的药物治疗、督促患者生活方式改变和使用网络向患者发放缺血性卒中二级预防教育材料;常规治疗组仅接受神经内科医师选择的二级预防方案,无对生活方式改变的督促和网络预防教育。主要比较两组患者对二级预防方案的依从性,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.03.004

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:何俐(Email:heli2003new@126.com)

以及并发症发生率。结果显示,综合管理项目组有71.70%的患者(1287/1795)、常规治疗组有70.58%的患者(1430/2026)完成12个月的随访,治疗依从性组间差异无统计学意义($P=0.342$);与常规治疗组相比,综合管理项目组患者表现出对他汀类药物更高的依从性($P=0.006$);然而两组患者抗血小板药、抗高血压药和降糖药使用率和新发脑卒中事件比例并未显示出明显差异。其结论是,在中国缺血性卒中患者中实施基于指南的二级预防综合管理项目是可行的,尽管此项研究仅显示出患者对少数预防方案的依从性提高,且未对1年终点事件产生影响,但是由于样本量较小、随访时间较短,很可能低估了综合管理项目对患者更长时间二级预防方案依从性的影响。因此,未来有必要进一步优化综合管理项目的实施,以减少卒中后血管事件的发生,亦应更加重视对患者进行卒中二级预防相关医学教育。

二、氯吡格雷联合阿司匹林对非心源性卒中和短暂性脑缺血发作的二级预防

我国每年新发脑卒中患者约 3×10^6 例,其中轻型缺血性卒中占30%;每年新发短暂性脑缺血发作超过 2×10^6 例。对于此类患者,早期抗血小板药物的选择方案一直存有争议。既往研究如氯吡格雷联合阿司匹林减少症状性颈动脉狭窄栓子(CARESS)研究^[4]、氯吡格雷联合阿司匹林与阿司匹林单药对有大动脉狭窄和微栓子信号的急性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者减少梗死疗效比较(CLAIR)研究^[5]结果显示,氯吡格雷联合阿司匹林可能对脑卒中复发有更好的预防效果,但是由于样本量较小,尚待大样本多中心临床研究的证实。国内外指南均未推荐联合抗血小板治疗以预防卒中。首都医科大学附属北京天坛医院王拥军教授在国家科技重大专项“脑血管病创新药物临床评价技术平台建立”项目资助下主持了氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻型卒中或短暂性脑缺血发作(CHANCE)试验^[6]。此项研究共纳入114所研究中心的5170例患者,结果显示,联合治疗组患者卒中发生率为8.20%(212/2584),显著低于单药治疗组的11.72%(303/2586; $HR=0.680$,95%CI:0.570~0.810, $P<0.001$);联合治疗组患者短暂性脑缺血发作发生率为1.51%(39/2584),单药治疗组为1.82%(47/2586),差异未达到统计学意义($P=0.360$)。卒中复发危险因素亚组分析显示,联合治疗对脑卒

中各亚型均具有更佳的预防效果($P<0.05$),且不会明显增加出血等不良事件发生率($P>0.05$)。其结论是,在轻型脑卒中或短暂性脑缺血发作患者中,早期联合应用氯吡格雷和阿司匹林是合理的,较阿司匹林单药治疗对降低卒中复发风险具有更好的效果。随后,香港中文大学Wong等^[7]在国家科技重大专项基金项目资助下进一步对急性非心源性卒中或短暂性脑缺血发作患者早期应用联合抗血小板治疗的疗效和安全性进行系统评价,此项研究纳入截至CHANCE试验结束时的所有比较联合和单药抗血小板治疗的随机对照试验,评价两种治疗方案预防急性非心源性卒中或短暂性脑缺血发作成年患者卒中复发的疗效和安全性,共纳入14项临床研究9012例脑卒中患者,结果显示,与阿司匹林单药治疗相比,早期氯吡格雷联合阿司匹林治疗可以显著减少卒中复发率($HR=0.690$,95%CI:0.600~0.800; $P<0.001$)和其他并发症发生率($HR=0.710$,95%CI:0.630~0.810; $P<0.001$),且不增加出血风险($HR=1.350$,95%CI:0.700~2.590; $P=0.370$)。此项研究特别指出,CHANCE试验与此前的6项随机对照试验结果一致,均表明对于急性非心源性卒中和短暂性脑缺血发作患者,早期联合应用氯吡格雷和阿司匹林可以显著减少卒中复发。AHA/ASA 2014年脑卒中二级预防指南^[8]新推荐:轻型脑卒中或短暂性脑缺血发作患者发病24小时内即可启用氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗,持续治疗90天。

三、颅内支架植入术后再狭窄患者缺血事件复发风险较高

近十余年来,经皮血管内成形术和支架植入术(PTAS)已逐渐应用于具有高卒中复发风险的颅内动脉狭窄患者。但一系列并发症如支架内再狭窄(ISR)的发生限制了其在临床的推广应用^[9]。目前尚缺乏关于此类患者卒中复发风险和危险因素的报道。解放军第二炮兵总医院姜卫剑教授联合首都医科大学附属北京天坛医院和广州医科大学第二附属医院,在国家重点基础研究发展计划(973计划)资助下前瞻性地研究了经数字减影血管造影术(DSA)证实的支架内再狭窄患者卒中和短暂性脑缺血发作复发风险^[10]。此项研究共纳入540例行颅内动脉支架成形术患者,233例经DSA证实为支架内再狭窄,予氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗3个月后改为阿司匹林单药治疗;317例

非支架内再狭窄患者予阿司匹林单药治疗。主要观察终点为血管损伤区域的相关缺血事件,包括缺血性卒中和短暂性脑缺血发作,结果显示,平均随访 38.90 个月,21.05% 支架内再狭窄患者(12/57)记录到主要终点事件,显著高于非支架内再狭窄患者的 8.52% (15/176; $HR = 2.940, 95\%CI: 1.370 \sim 6.300, P = 0.005$)。多因素 Logistic 回归分析显示,支架内再狭窄是主要终点事件的独立危险因素 ($HR = 2.790, 95\%CI: 1.200 \sim 6.490; P = 0.017$)。支架内狭窄患者发生主要终点事件的中位时间是 9.90 个月,早于非支架内再狭窄患者的 26.60 个月 ($P = 0.010$)。其结论是,颅内动脉粥样硬化患者经血管内介入治疗后发生支架内再狭窄,无论是否有临床表现,均增加支架相关颅内动脉缺血事件的复发风险,支架内再狭窄的危险因素包括年龄、糖尿病、支架类型和血管病变部位。此项研究为临床评价血管内介入治疗后脑卒中复发风险和选择术后药物治疗方案提供了更加具体的信息。

四、高血压与小动脉病变型脑卒中的复发相关

高血压是缺血性卒中的重要危险因素,不同脑卒中亚型的病理生理学过程不同,其复发受高血压影响的机制也可能不同。但既往对高血压与脑卒中复发相关性的研究并未区分脑卒中亚型^[11]。首都医科大学附属北京天坛医院王拥军教授研究团队对高血压是否为某一特定亚型缺血性卒中复发的危险因素进行研究^[12]。此项研究选择在中国国家卒中登记(CNSR)中经影像学检查明确诊断为急性缺血性卒中的患者 12415 例,最终纳入 11560 例,对 1 年内脑卒中复发率进行随访。脑卒中复发定义为:出现包括缺血性和出血性卒中在内的新的临床事件。结果显示,11560 例患者中 8409 例(72.74%)既往患高血压,2050 例(17.73%)于 1 年内出现脑卒中复发;参照 TOAST 分型标准,高血压仅与小动脉病变型(SAD 型)缺血性卒中的复发相关 ($OR = 1.520, 95\%CI: 1.030 \sim 2.310; P = 0.010$),而与其他类型并无关联性[大动脉粥样硬化型(LAA 型): $OR = 0.990, 95\%CI: 0.810 \sim 1.210, P = 0.330$;心源性栓塞型(CE 型): $OR = 1.140, 95\%CI: 0.750 \sim 1.730, P = 0.420$;其他明确病因型(SOD 型)和不明病因型(SUE 型): $OR = 0.880, 95\%CI: 0.710 \sim 1.090, P = 0.860$]。其结论是,在缺血性卒中发病后 1 年内,高血压与 SAD 型缺血性卒中复发相关,而与其他类型无关联性。由于 SAD 型脑卒中患者临床症状均较

轻,故在中国国家卒中登记中病例数远少于其他类型患者,但此项研究是迄今关于高血压与不同缺血性卒中亚型复发风险相关性的最大样本量的观察性研究,且与此前发表的部分研究结果相一致。此项研究为合并高血压的脑卒中二级预防策略提供了新的依据。

五、心房颤动抗凝治疗质量控制对脑卒中复发的影响

心房颤动与脑卒中复发之间的相关性已获得广泛认识。尽管应用华法林将国际标准化比值(INR)控制在 2~3 可以显著减少非瓣膜性心房颤动患者脑卒中复发率,但同时显著增加颅内出血风险。因此,在颅内出血基线风险更高的人群中,华法林并未获得充分应用(应用率约 15%~20%),而阿司匹林作为替代治疗药物则应用得更广泛^[13]。此外,即使是应用华法林的患者,国内抗凝治疗质量控制也不甚理想。治疗窗内时间(TTR)指国际标准化比值维持于 2~3 的时间与总治疗时间的比值,是反映华法林抗凝治疗质量控制的一项重要指标。该项指标与缺血性卒中、颅内出血和死亡均密切相关,但是迄今仍缺乏针对中国患者的华法林治疗窗内时间对缺血性卒中和颅内出血风险影响的数据。香港大学 Ho 等^[14]进行的一项观察性研究旨在评价在不同程度华法林抗凝治疗质量控制下中国患者发生缺血性卒中和颅内出血的风险,并与应用达比加群、阿司匹林或未予治疗患者进行比较,其中 1 个亚组纳入 540 例既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作病史的患者,其结果显示,平均随访 3 年,应用华法林的患者缺血性卒中年发生率随治疗窗内时间的增加而减少,进一步将治疗窗内时间 $\geq 70\%$ 的应用华法林患者与应用达比加群患者进行比较,发现后者缺血性卒中复发风险较低。其结论是,中国心房颤动患者应用华法林预防脑卒中和颅内出血的获益程度与治疗窗内时间反映的抗凝治疗质量控制密切相关,即使控制理想(治疗窗内时间 $\geq 70\%$),应用华法林治疗后脑卒中复发风险仍可能高于达比加群。因此,在我国心房颤动抗凝治疗质量控制不甚理想(治疗窗内时间仅 38.80%)的情况下,华法林抗凝治疗质量控制管理对脑卒中二级预防具有重要意义。而新型口服抗凝药(NOACs)可以显著降低脑卒中复发风险,给此类药物在中国患者中的应用提供了更多的依据。

上述各项研究展示了 2013 年以来中国学者在

脑卒中二级预防领域取得的成果,反映出我国脑卒中二级预防研究水平已与国际接轨,并获得国际的认可。同时,也反映出我国脑卒中二级预防患者依从性、危险因素控制,以及医师和患者对二级预防手段及其并发症风险管理的认识尚待进一步加强。

参 考 文 献

- [1] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42:227-276.
- [2] Liu L, Wang D, Wong KS, Wang Y. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority. *Stroke*, 2011, 42:3651-3654.
- [3] Peng B, Ni J, Anderson CS, Zhu Y, Wang Y, Pu C, Wu J, Wang J, Zhou L, Yao M, He J, Shan G, Gao S, Xu W, Cui L; SMART Investigators. Implementation of a structured guideline-based program for the secondary prevention of ischemic stroke in China. *Stroke*, 2014, 45:515-519.
- [4] Dittrich R, Ritter MA, Kaps M, Siebler M, Lees K, Larrue V, Nabavi DG, Ringelstein EB, Markus HS, Droste DW. The use of embolic signal detection in multicenter trials to evaluate antiplatelet efficacy: signal analysis and quality control mechanisms in the CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) trial. *Stroke*, 2006, 37:1065-1069.
- [5] Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS; CLAIR study investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9:489-497.
- [6] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2013, 369:11-19.
- [7] Wong KS, Wang Y, Leng X, Mao C, Tang J, Bath PM, Markus HS, Gorelick PB, Liu L, Lin W, Wang Y. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2013, 128:1656-1666.
- [8] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45:2160-2236.
- [9] Yu SC, Leung TW, Lee KT, Hui JW, Wong LK. Angioplasty and stenting of atherosclerotic middle cerebral arteries with Wingspan: evaluation of clinical outcome, restenosis, and procedure outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32:753-758.
- [10] Jin M, Fu X, Wei Y, Du B, Xu XT, Jiang WJ. Higher risk of recurrent ischemic events in patients with intracranial in-stent restenosis. *Stroke*, 2013, 44:2990-2994.
- [11] Egidio JA. Benefits of modifying the predictive factors of stroke recurrence. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20 Suppl 2:84-90.
- [12] Wang Y, Xu J, Zhao X, Wang D, Wang C, Liu L, Wang A, Meng X, Li H, Wang Y. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype. *Stroke*, 2013, 44:1232-1237.
- [13] Huang D, Anguo L, Yue WS, Yin L, Tse HF, Siu CW. Refinement of ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score of 1. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014, 37:1442-1447.
- [14] Ho CW, Ho MH, Chan PH, Hai JJ, Cheung E, Yeung CY, Lau KK, Chan KH, Lau CP, Lip GY, Leung GK, Tse HF, Siu CW. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage with aspirin, dabigatran, and warfarin: impact of quality of anticoagulation control. *Stroke*, 2015, 46:23-30.

(收稿日期:2015-03-04)

欢迎订阅 2015 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、神经科学发展史、神经病理学专家论坛、论著、基础研究、临床研究、临床病理报告、循证神经病学、应用神经解剖学、神经影像学、综述、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2015年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路122号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。