

# 达比加群在脑卒中二级预防中的证据评价

陈邓 刘凌 张文武 陈涛 林燕

**【摘要】** 目的 评价达比加群在脑卒中二级预防中的适用范围、疗效和安全性。方法 分别以 dabigatran、stroke、ischemia、hemorrhagic、TIA、transient ischemic attack、prevention、secondary prevention、treatment 等英文词组为检索词,检索 2005 年 1 月-2015 年 1 月美国国立医学图书馆、ScienceDirect 数据库,英国 Cochrane 图书馆,并辅助手工检索获得临床指南、系统评价(包括 Meta 分析)、随机对照试验、回顾性病例分析、病例观察研究和综述等相关文献,采用 Jadad 量表评价临床研究、PRISMA 评价清单考察系统评价(包括 Meta 分析)和综述质量。结果 经筛选最终获得有关达比加群用于脑卒中二级预防的英文文献 23 篇,临床指南 2 篇、系统评价(包括 Meta 分析)和综述 6 篇、随机对照试验 8 篇、回顾性病例分析 3 篇、病例观察研究 4 篇;临床研究高质量文献 8 篇、低质量 7 篇,系统评价(包括 Meta 分析)和综述均为高质量文献。结果显示:(1)达比加群用于非瓣膜性心房颤动患者的脑卒中二级预防,尤其是亚洲患者,具有不低于华法林的疗效和高于华法林的安全性,高龄患者宜采用小剂量,并且可能需要监测血药浓度。(2)达比加群用于心脏机械瓣膜置换术后的脑卒中二级预防应慎重,目前有不充分的证据显示其疗效和安全性并未优于华法林。(3)达比加群用于心脏瓣膜病、心肌病、心肌梗死及其他需抗凝治疗疾病的脑卒中二级预防尚缺乏循证证据,其疗效和安全性尚待大规模临床试验证实。(4)达比加群是否能够常规用于脑卒中二级预防尚待进一步研究。结论 循证医学方法对评价达比加群在脑卒中二级预防中的应用具有重要意义。达比加群用于脑卒中二级预防应慎重。

**【关键词】** 卒中; 抗凝药; 循证医学

## Dabigatran in the secondary prevention of stroke: an evidence-based evaluation

CHEN Deng, LIU Ling, ZHANG Wen-wu, CHEN Tao, LIN Yan

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

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficiency, safety and indications of dabigatran for the secondary prevention of stroke. **Methods** Taking dabigatran, stroke, ischemia, hemorrhagic, TIA, transient ischemic attack, prevention, secondary prevention, treatment as search terms, retrieve in databases such as PubMed, ScienceDirect and Cochrane Library, assisted by manual searching, in order to collect relevant literatures including clinical guidelines, systematic reviews (including Meta-analyses), randomized controlled trials (RCTs), retrospective case analyses, case-observation studies and reviews. Jadad Scale was applied for scoring clinical researches while PRISMA statement was for evaluating the quality of systematic reviews (including Meta-analyses) and reviews. **Results** A total of 23 articles were selected out of 1067 search results, in which 2 clinical guidelines, 6 systematic reviews (including Meta-analyses) and reviews, 8 RCTs, 3 retrospective case analyses, and 4 case-observation studies were enrolled. According to the Jadad Scale, 8 clinical studies were evaluated as high-quality literature (score  $\geq 4$ ), and the remaining 7 were low-quality literature (score  $< 4$ ). All of systematic reviews (including Meta-analyses) and reviews were of high quality. The results were as follows: 1) the use of dabigatran in stroke patients, especially Asian patients, with non-valvular atrial fibrillation showed no inferior efficiency and lower risk for major bleeding for the secondary prevention of stroke than warfarin, while the elder should be given lower dosage and blood concentration of drug might be in need of monitoring. 2) Applying dabigatran for the secondary prevention of stroke in patients with mechanical valve replacement must be cautious. Insufficient evidence had shown its inferiority in both efficiency and safety when compared to warfarin. 3) Large-scale clinical trials are needed

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.03.006

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@163.com)

to provide evidence for the application of dabigatran in valvular heart disease, cardiomyopathy, myocardial infarction, and other diseases in need of anticoagulants for secondary prevention of stroke. 4) Current evidence is limited for the regular usage of dabigatran for secondary prevention of stroke. **Conclusions** Critical findings have been demonstrated in the evidence-based evaluation on dabigatran in the secondary prevention of stroke. Decision making on the clinical application of dabigatran in the secondary prevention of stroke should be cautious.

**【Key words】** Stroke; Anticoagulants; Evidence-based medicine

中枢神经系统缺血性或出血性疾病统称脑卒中。脑卒中是目前全世界重要的病残和病死原因。随着我国社会人口的老龄化,罹患脑卒中的患者逐步增加。队列研究显示,国人出血性卒中发生率逐年下降,而缺血性卒中发生率大幅度提高<sup>[1]</sup>。脑卒中二级预防是指为已发生一次或多次短暂性脑缺血发作(TIA)或脑卒中的患者寻找脑卒中事件危险因素并加以纠正,从而达到降低脑卒中复发风险的目的。

达比加群是一种通过直接抑制凝血酶而发挥抗凝作用的新型口服抗凝药(NOACs)<sup>[2]</sup>,其80%活性成分经肾脏代谢且无需常规监测凝血功能,这些传统维生素K抑制剂类抗凝药所不具备的优势,一度令学术界认为其在脑卒中二级预防中前景广阔。达比加群也是美国食品与药品管理局(FDA)批准上市的首个新型口服抗凝药。本文旨在系统评价达比加群在脑卒中二级预防中的疗效和安全性,以总结其临床应用并提供进一步研究的线索。

## 资料与方法

### 一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:选择国内外公开发表的有关达比加群用于脑卒中二级预防的临床研究,仅限英文文献。(2)研究设计:选择有关达比加群用于脑卒中二级预防的临床指南、系统评价(包括Meta分析)、随机对照试验(RCT)、回顾性病例分析、病例观察研究和综述,并采用Jadad量表<sup>[3]</sup>和PRISMA评价清单<sup>[4]</sup>进行文献质量评价。(3)研究对象:既往明确有短暂性脑缺血发作或脑卒中病史,且服用达比加群预防脑卒中的患者,性别、年龄、种族、受教育程度不限。(4)干预措施:服用达比加群,有或无其他干预措施。(5)临床研究在随访结束时资料完整,随访率>90%,随访时间符合研究设计。(6)结局变量或疗效判断指标:随访结束时的脑卒中发生率、大出血发生率、病死率,以及能够独立生

活的幸存者之生存率。

2. 排除标准 根据Jadad等<sup>[3]</sup>制定的Jadad量表中的质量标准对所检索的临床研究进行质量评价,排除随访结束时计数不明确(即有效和无效、失访和退出、生存和死亡病例数未阐明),研究质量差,数据报告不完全或重复的临床研究。根据PRISMA评价清单<sup>[4]</sup>排除纳入和排除标准不明确、文献检索方法不明的系统评价(包括Meta分析)和综述。

### 二、文献检索

以 dabigatran、stroke、ischemia、hemorrhagic、TIA、transient ischemic attack、prevention、secondary prevention、treatment 等英文词组为检索词,分别检索2005年1月-2015年1月美国国立医学图书馆(PubMed)、ScienceDirect数据库和英国Cochrane图书馆,辅助手工检索获得临床指南、系统评价(包括Meta分析)、随机对照试验、回顾性病例分析、病例观察研究和综述等相关文献,并对每篇文献进行质量评价,判断研究结果的真实性和可靠性。

### 三、文献质量评价

所纳入的文献由两位研究者进行独立评价,参考Jadad量表评价临床研究、PRISMA评价清单评价系统评价(包括Meta分析)和综述,两位研究者意见不一致时,共同协商完成文献质量的评价。

所纳入的临床研究方法学质量证据水平按照Jadad量表标准进行评价,若一项试验经补充资料而多次发表,选择资料最全的一项。Jadad量表质量评价标准包括:(1)随机分组序列的产生方法。2分,经计算机或随机数字表法产生随机分组序列;1分,试验中提到随机分配但未交待随机序列的产生方法;0分,半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数等。(2)随机化隐藏。2分,医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、使用密封不透光信封或其他使临床医师或受试者无法预知分配序列的方法;1分,仅表明采用随机数字表法

或其他随机分配方案;0分,交替分配、系列号、系列编码信封和任何不能阻止分配可预测性的措施,或未采用随机化隐藏。(3)双盲法。2分,描述实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂;1分,仅提及双盲但方法不恰当;0分,未提及盲法。(4)退出与失访。1分,对退出和失访病例数及其理由进行详细描述;0分,未提及退出或失访。凡评分 $\geq 4$ 分者为高质量文献, $< 4$ 分者为低质量文献。

所纳入的系统评价(包括Meta分析)和综述质量证据水平按照PRISMA评价清单,重点考察其文献检索范围、纳入与排除标准、数据获取方法、结果分析手段、偏倚控制、证据总结、局限性分析等,综合判断为高质量或低质量文献。

## 结 果

### 一、文献检索及质量评价

经检索共获得文献1067篇,全部为英文文献。按纳入与排除标准,以及阅读文题和摘要获得23篇文献,其中临床指南2篇<sup>[5-6]</sup>、系统评价(包括Meta分析)和综述6篇<sup>[1,7-11]</sup>、随机对照试验8篇<sup>[12-19]</sup>、回顾性病例分析3篇<sup>[20-22]</sup>、病例观察研究4篇<sup>[23-26]</sup>。临床研究中高质量文献8篇,评分为4分2篇、5分6篇;低质量文献7篇,评分为3分3篇、1分4篇。由于有关达比加群的随机对照临床试验十分匮乏,故均纳入本研究。系统评价(包括Meta分析)和综述均为高质量文献。

### 二、达比加群作为脑卒中二级预防基础药物的证据

长期以来,因依从性差、并发症多(尤其是脑出血)等原因,不推荐传统抗凝药物常规用于脑卒中二级预防<sup>[5]</sup>。脑卒中二级预防用药一直被抗血小板药物占据。达比加群等新型口服抗凝药能否打破这一传统认识,一些研究提供了部分证据。

DeFelipe-Mimbrera等<sup>[20]</sup>进行的一项回顾性研究共计观察106例2010年3月-2012年12月服用达比加群进行脑卒中二级预防的患者,101例既往曾发生缺血性卒中、5例曾发生脑出血,根据服药剂量分为110 mg(2次/d)组(71例)和150 mg(2次/d)组(35例),至12个月观察终点时,6例发生短暂性脑缺血发作(TIA)、3例发生缺血性卒中;1例发生脑出血,6例发生胃肠道出血,2例发生轻度血尿,1例发生子宫出血。其中110 mg组缺血性卒中3例,主要

发生在治疗后第1个月,提示这一时期可能是危险期;出血事件9例,其中1例为脑出血;而150 mg组出血事件仅1例,这一与常识不相符的现象尚待进一步扩大样本量深入研究。目前尚缺乏达比加群直接与阿司匹林等抗血小板药物比较的随机双盲对照试验<sup>[5]</sup>。

### 三、非瓣膜性心房颤动患者的脑卒中二级预防

心房颤动是缺血性卒中的重要危险因素,尽管亚洲人群的发生率低于世界平均水平<sup>[7]</sup>,但并未降低亚洲人群缺血性卒中发生率<sup>[8-10]</sup>。美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)2014年脑卒中二级预防指南<sup>[5]</sup>推荐:将达比加群纳入非瓣膜性心房颤动患者的脑卒中二级预防,并肯定其疗效不低于华法林,且出血风险有所降低。

长期抗凝治疗随机评价试验(RE-LY)是一项多中心开放性意向治疗(ITT)的非劣效检验,共计纳入18 153例非瓣膜性心房颤动患者,随机分为3组,分别予达比加群110 mg(2次/d)、150 mg(2次/d)和华法林[国际标准化比值(INR)维持于2~3],其结果显示:达比加群预防非瓣膜性心房颤动患者发生脑卒中或全身性栓塞的疗效不低于华法林( $P=0.000$ ),达比加群150 mg疗效甚至优于华法林( $RR=0.660, 95\%CI:0.530\sim 0.820; P=0.000$ ),110 mg疗效不低于华法林( $RR=0.910, 95\%CI:0.740\sim 1.110; P=0.340$ );华法林组患者年大出血比例为3.36%,达比加群组总体大出血风险不高于华法林组,110 mg组年大出血比例为2.71%,低于华法林组( $RR=0.800, 95\%CI:0.690\sim 0.930; P=0.003$ ),150 mg组年大出血比例为3.11%,不高于华法林组( $RR=0.930, 95\%CI:0.810\sim 1.070; P=0.310$ )<sup>[12]</sup>。这一结果也得到一系列达比加群队列研究证据的支持<sup>[21,24]</sup>。

根据既往是否发生短暂性脑缺血发作和脑卒中,进一步对RE-LY试验患者行亚组分析,华法林组、达比加群110 mg(2次/d)组和150 mg(2次/d)组患者脑卒中或全身性栓塞年发生率分别为2.78%、2.32%和2.07%,达比加群两亚组疗效与华法林组差异均无统计学意义(110 mg组: $RR=0.840, 95\%CI:0.580\sim 1.200, P=0.349$ ;150 mg组: $RR=0.750, 95\%CI:0.520\sim 1.080, P=0.134$ );而且达比加群110 mg组出血风险低于华法林组( $RR=0.660, 95\%CI:0.480\sim 0.90; P=0.009$ )<sup>[13]</sup>。

Hori等<sup>[14]</sup>对RE-LY试验中亚洲人群与非亚洲人群进行亚组分析显示,亚洲人群中法林组、达

比加群 110 mg(2次/d)组和 150 mg(2次/d)组患者脑卒中或全身性栓塞年发生率分别为 3.06%、2.50%和 1.39%，达比加群 110 mg 组疗效与华法林组差异无统计学意义( $HR=0.810, 95\%CI:0.540\sim 1.210; P=0.357$ )，150 mg 组疗效略优于华法林组( $HR=0.450, 95\%CI:0.280\sim 0.720; P=0.001$ )。三组患者大出血年发生率为 3.82%、2.22%和 2.17%，达比加群两亚组大出血风险均低于华法林组(110 mg 组： $HR=0.570, 95\%CI:0.380\sim 0.850, P=0.007$ ；150 mg 组： $HR=0.570, 95\%CI:0.380\sim 0.840, P=0.006$ )。另一项针对 RE-LY 试验中日本人群的亚组分析也得到类似结果<sup>[15]</sup>。

Reilly 等<sup>[23]</sup>对 RE-LY 试验中达比加群组患者血药浓度与脑卒中的相关性进行研究发现，血药浓度与脑卒中或全身性栓塞发生风险可能呈负相关；与此同时，血药浓度与年龄的相关性较大，与 65 岁以下患者相比，75 岁以上患者血药浓度上升约 67%，出血风险相应增加 2~3 倍，这一结论可能与肾功能减退有关。提示高龄患者应用达比加群时应适当减少剂量，达比加群血药浓度对疗效和安全性有重要意义。

对 RE-LY 试验中达比加群不同剂量组的比较显示，110 mg 组对缺血性卒中的预防效果略差于 150 mg 组( $P=0.005$ )，而出血风险有低于 150 mg 组的趋势( $P=0.052$ )；对于既往有脑卒中病史的患者，两种剂量的净获益程度相似<sup>[16]</sup>。RE-LY 试验的后续研究——心房颤动患者应用达比加群的长期多中心观察研究(RELY-ABLE)对 RE-LY 试验后继续服用达比加群患者进行为期 2.30 年(中位时间)的随访，主要结果表明，110 mg 组患者脑卒中或全身性栓塞年发生率为 1.60%，150 mg 组为 1.46%( $HR=0.910, 95\%CI:0.690\sim 1.200; P=0.477$ )；两组患者大出血年发生率分别为 2.99%和 3.74%( $HR=1.260, 95\%CI:1.040\sim 1.530; P=0.020$ )<sup>[25]</sup>，表明 110 mg 组的远期疗效与 150 mg 组差异无统计学意义，且出血风险降低。

RE-LY 试验的成功，使达比加群最终获得美国食品与药品管理局批准，从而用于非瓣膜性心房颤动患者的脑卒中二级预防。虽然有个案报道显示可能存在出血风险，但美国食品与药品管理局对达比加群的出血事件进行搜集后指出，达比加群出血事件发生风险并不高于其他口服抗凝药<sup>[22]</sup>。

综合上述各项证据，对于非高龄患者，达比加

群 150 mg 可能获益较多；而对于高龄患者，110 mg 可能更安全，且疗效与华法林相近。

#### 四、达比加群在心脏人工瓣膜置换术后脑卒中二级预防中的应用

心脏人工瓣膜置换术后患者是脑卒中高危人群<sup>[27]</sup>，传统维生素 K 抑制剂可以显著降低脑卒中风险<sup>[28]</sup>。AHA/ASA 2014 年脑卒中二级预防指南<sup>[5]</sup>指出，达比加群在此类疾病中的应用缺乏有力证据，也没有推荐其作为任何一种心脏人工瓣膜置换术后脑卒中二级预防药物。AHA/美国心脏病学会(ACC)2014 年心脏瓣膜病管理指南<sup>[6]</sup>明确指出，不推荐达比加群用于心脏机械瓣膜置换术后的抗凝治疗。

评价心脏机械瓣膜置换术后应用达比加群的安全性及药代动力学 II 期临床随机化研究(REALIGN)是首个评价达比加群用于心脏机械瓣膜置换术后的临床试验，但在纳入 252 例患者(其中 15% 有短暂性脑缺血发作或脑卒中病史)后提前终止，原因是达比加群组患者缺血性卒中(5%)和大出血事件(4%)发生率明显高于华法林组(0 和 2%)<sup>[17]</sup>。仅此项试验显示达比加群用于心脏机械瓣膜置换术后的疗效和安全性欠佳。Price 等<sup>[26]</sup>报告 2 例心脏机械瓣膜置换术后服用达比加群的患者，均出现瓣膜血栓形成。值得注意的是，REALIGN 研究在方法学上受到质疑，而且达比加群的应用剂量也达到了 II 期临床研究的极量<sup>[18]</sup>，因此不足以否定达比加群在此类疾病中的应用。综上所述，达比加群是否能够应用于心脏机械瓣膜置换术后的脑卒中二级预防尚缺乏证据。没有一项研究提供其在心脏生物瓣膜置换术后应用疗效和安全性的证据。正在招募的达比加群对比华法林在心脏生物瓣膜置换术后心房颤动的控制研究(DAWA)可能会提供相关证据<sup>[19]</sup>。

#### 五、达比加群在心脏瓣膜病、心肌病、心肌梗死及其他需抗凝治疗疾病中的应用

尽管 AHA/ASA 2014 年脑卒中二级预防指南<sup>[5]</sup>指出，达比加群可能用于心肌病、心肌梗死和血栓形成，但目前尚无临床研究提供可参考的循证证据。由于美国食品与药品管理局未批准达比加群用于此类疾病的脑卒中二级预防，故个案报道也相对较少，故达比加群用于心脏瓣膜病、心肌病、心肌梗死等的脑卒中二级预防应谨慎。轻率地将达比加群用于其他需抗凝治疗的情况，可能带来风险。

Sardar 等<sup>[11]</sup>进行的 Meta 分析评价达比加群用于心房颤动患者导管射频消融术围手术期脑卒中二级预防的疗效和安全性,包括 17 项观察性研究和 1 项随机对照试验,共纳入 5513 例患者,其结果显示:围手术期服用达比加群者短暂性脑缺血发作或脑卒中风险高于服用华法林者( $OR = 3.940, 95\%CI: 1.540 \sim 10.080; P = 0.004$ ),而出血风险差异无统计学意义( $OR = 0.990, 95\%CI: 0.550 \sim 1.780; P = 0.980$ ),表明达比加群用于脑卒中的预防需参考循证证据。

### 结 论

达比加群作为获得美国食品与药品管理局批准的新型口服抗凝药,用于脑卒中二级预防有其独特优势:特异性高,较传统维生素 K 抑制剂与食物、药物相互作用少;80%经肾脏代谢;无需常规监测凝血功能,无需根据国际标准化比值调整剂量而使依从性良好;在非瓣膜性心房颤动患者中的疗效不低于华法林,且大出血风险更低等。但值得注意的是,现有随机对照试验在纳入标准中均排除了 14 天内发生脑卒中的患者<sup>[12]</sup>,从而限制了该药在急诊的应用;达比加群仅在非瓣膜性心房颤动患者的脑卒中二级预防中有较充分的循证证据,而在其他有抗凝指征情况下用于脑卒中二级预防并无循证证据支持,且可能较传统口服抗凝药风险更大<sup>[11,17,26]</sup>;长期以来,达比加群被认为无需常规监测凝血功能,但现有证据表明,其血药浓度与疗效和安全性密切相关<sup>[23]</sup>,从而引出是否需常规监测血药浓度和监测频率等问题;虽然达比加群半衰期较短,但目前尚无获得批准的达比加群抑制剂,药物过量的风险不容忽视;达比加群价格昂贵,经济情况较差的患者可能难以接受。

达比加群在脑卒中二级预防中的应用证据为:(1)达比加群用于非瓣膜性心房颤动患者的脑卒中二级预防,尤其是亚洲患者,具有不低于华法林的疗效和高于华法林的安全性,高龄患者宜采用小剂量,并且可能需要监测血药浓度。(2)达比加群用于心脏机械瓣膜置换术后的脑卒中二级预防应慎重,目前有不充分的证据显示其疗效和安全性并未优于华法林。(3)达比加群用于心脏瓣膜病、心肌病、心肌梗死及其他需抗凝治疗疾病的脑卒中二级预防尚缺乏循证证据,其疗效和安全性尚待大规模临床试验证实。(4)达比加群是否能够常规用于脑卒

中二级预防尚待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Sabir I, Khavandi K, Brownrigg J, Camm AJ. Oral anticoagulants for Asian patients with atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11:290-303.
- [2] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47:285-295.
- [3] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [4] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009, 6:E1000097.
- [5] 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.
- [6] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart Association; American Heart Association. 2014 AHA/ACC guideline 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. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148:E1-132.
- [7] Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*, 2012, 142:1489-1498.
- [8] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs. white populations: a systematic review. *Neurology*, 2013, 81:264-272.
- [9] Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation*, 2011, 124:314-323.
- [10] Gunarathne A, Patel JV, Gammon B, Gill PS, Hughes EA, Lip GY. Ischemic stroke in South Asians: a review of the epidemiology, pathophysiology, and ethnicity-related clinical features. *Stroke*, 2009, 40:E415-423.
- [11] Sardar P, Nairooz R, Chatterjee S, Wetterslev J, Ghosh J, Aronow WS. Meta-analysis of risk of stroke or transient ischemic attack with dabigatran for atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*, 2014, 113:1173-1177.
- [12] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361:1139-1151.
- [13] Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly

- PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 1157-1163.
- [14] Hori M, Connolly SJ, Zhu J, Liu LS, Lau CP, Pais P, Xavier D, Kim SS, Omar R, Dans AL, Tan RS, Chen JH, Tanomsup S, Watanabe M, Koyanagi M, Ezekowitz MD, Reilly PA, Wallentin L, Yusuf S; RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke*, 2013, 44:1891-1896.
- [15] Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L; RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J*, 2011, 75:800-805.
- [16] Eikelboom JW, Connolly SJ, Hart RG, Wallentin L, Reilly P, Oldgren J, Yang S, Yusuf S. Balancing the benefits and risks of 2 doses of dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62:900-908.
- [17] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lohmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013, 369:1206-1214.
- [18] Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (petro study). *Am J Cardiol*, 2007, 100:1419-1426.
- [19] Duraes AR, Roriz PD, Bulhoes FV, Nunes BD, Muniz JQ, Neto IN, Fernandes AM, Reis FJ, Camara EJ, Junior ED, Segundo DT, Silva FP, Aras R. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: protocol. *JMIR Res Protoc*, 2014, 3:E21.
- [20] DeFelipe-Mimbrera A, Alonso Cánovas A, Guillán M, Matute C, Sainz de la Maza S, Cruz A, Vera R, Masjuan J. Dabigatran in secondary stroke prevention: clinical experience with 106 patients. *Biomed Res Int*, 2014:ID567026.
- [21] Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1272-1274.
- [22] FDA Drug Safety Communication: safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). 2011[2015-01-27]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>
- [23] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63:321-328.
- [24] Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2264-2273.
- [25] Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Pogue J, Alings M, Amerena JV, Avezum A, Baumgartner I, Budaj AJ, Chen JH, Dans AL, Darius H, Di Pasquale G, Ferreira J, Flaker GC, Flather MD, Franzosi MG, Golitsyn SP, Halon DA, Heidbuchel H, Hohnloser SH, Huber K, Jansky P, Kamensky G, Keltai M, Kim SS, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Liu L, Nanas J, Omar R, Pais P, Pedersen KE, Piegas LS, Raev D, Smith PJ, Talajic M, Tan RS, Tanomsup S, Toivonen L, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Wang SQ, Duffy CO, Themeles E, Yusuf S. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*, 2013, 128:237-243.
- [26] Price J, Hynes M, Labinaz M, Ruel M, Boodhwani M. Mechanical valve thrombosis with dabigatran. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60:1710-1711.
- [27] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*, 1994, 89:635-641.
- [28] Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, Chow J, Ng RP, Tse TF. 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.

(收稿日期:2015-02-09)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(五)

诱导型一氧化氮合酶 inducible nitric oxide synthase(iNOS)

Glasgow 预后分级 Glasgow Outcome Scale(GOS)

孕激素受体 progesterone receptor(PR)

运动觉和视觉想象问卷

Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire(KVIQ)

运动想象疗法 motor imagery(MI)

运动再学习 motor relearning programme(MRP)

载脂蛋白E apolipoprotein E(ApoE)

支架和强化药物治疗预防颅内动脉狭窄患者  
卒中中复发研究

Stenting versus Aggressive Medical Management for

Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis  
(SAMMPRIS) study

支架内再狭窄 in-stent restenosis(ISR)

质子密度加权像 proton density weighted imaging(PDWI)

治疗窗内时间 time in therapeutic range(TTR)

智能助力功能性电刺激术

power-assisted functional electrical stimulation(PAFES)

中国国家卒中登记 Chinese National Stroke Registry(CNSR)

蛛网膜下隙出血 subarachnoid hemorrhage(SAH)

椎动脉 vertebral artery(VA)