

有效预防缺血性卒中复发

李焰生

【关键词】 卒中； 复发； 综述

【Key words】 Stroke; Recurrence; Review

Effectively prevent the recurrence of ischemic stroke

LI Yan-sheng

Department of Neurology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China
(Email: lliyans@hotmail.com)

随着人口老龄化的进程和生活方式的快速改变,不良生活方式和常见血管性危险因素(如吸烟、肥胖、缺乏运动、高血压、高脂血症、糖代谢异常、心房颤动等)明显增加,导致缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)发病率和患病率逐年升高,复发率亦相应增加,随之而来的是疾病负担居高不下。辨别和控制危险因素是降低缺血性卒中和短暂性脑缺血发作发生和复发的有效措施。研究显示,积极的二级预防可以减少约 80% 的缺血性卒中复发^[1]。因此,在目前对急性缺血性卒中仍普遍缺乏有效治疗的情况下,预防即成为控制疾病的最重要手段。

一、缺血性卒中二级预防应综合和全面

缺血性卒中是多种病因和发病机制共同作用的结果,并具有多重临床表现,种族和遗传因素、生活方式、血管性危险因素、社会经济水平及文化、宗教、信仰等均可影响疾病的发生以及患者对预防措施的遵循和反应。因此,缺血性卒中二级预防应该是综合和全面的管理(management),而非单纯的治疗(treatment)或药物治疗(pharmaceutical therapy)。因此,我们对缺血性卒中的预防不能仅局限于某一种药物、手术或治疗方法,而应是综合和全面的。临床研究业已发现,颅内动脉粥样硬化性狭窄是脑卒中发生和复发的重要原因^[2]。此后开展的华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄(WASID)研究结果显示,颅内动脉重度狭窄(>

70%)患者 30 天或 1 年内脑卒中和死亡风险较高,分别为 10.70% 和 25%^[3]。然而近期发表的支架和强化药物治疗预防颅内动脉狭窄患者脑卒中复发(SAMMPRIS)研究结果显示,颅内动脉重度狭窄(>70%)患者经积极治疗后 30 天和 1 年的脑卒中和死亡风险分别为 5.80% 和 12.20%^[4]。为何两项临床试验的结局相差如此之大? 在 SAMMPRIS 研究中,各项危险因素均得到有效控制,例如血压控制在 133/77 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)控制在 72 mmol/L,约 56.35% (102/181) 的患者坚持中等程度以上的运动,且均接受为期 3 个月的氯吡格雷和阿司匹林联合抗血小板治疗;而在 WASID 研究中,约 49.86% (182/365) 的患者收缩压 < 140 mm Hg,仅约 12.05% (44/365) 的患者低密度脂蛋白胆固醇 < 70 mmol/L。

此外,有研究显示,按照现有的研究证据和指南推荐实现血压、血脂和血糖等危险因素的控制达标,并不能完全逆转动脉粥样硬化的进展,若予以积极的干预(包括戒烟、运动、地中海饮食、积极降压、使用可耐受的最大剂量他汀类药物或加用依折麦布等)则能进一步控制颈动脉粥样硬化斑块的进展^[5]。这种从单纯控制危险因素到积极干预动脉粥样硬化的模式,可以使动脉粥样硬化人群血管事件(如脑卒中、心肌梗死、血管性死亡、颈动脉内膜切除术)发生率明显降低。

二、缺血性卒中二级预防应关注重点

尽管流行病学及其他临床研究业已发现多个缺血性卒中危险因素,并证实综合和全面的管理是二级预防的关键,但在临床实践中仍需抓住重点,

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.04.001

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, Email: lliyans@hotmail.com

使预防措施既达到治疗效果又符合卫生经济学要求。目前,降压治疗、抗栓治疗(包括抗凝和抗血小板治疗)、他汀类药物调脂治疗,以及戒烟、限酒等生活方式的改变是最重要的预防措施,而通过补充叶酸和 B 族维生素以降低血浆同型半胱氨酸水平、对无症状性颈动脉颅外段狭窄或症状性颅内动脉狭窄患者行血管内成形术和支架植入术则缺乏高级别证据的支持。

1. 降压治疗 由于缺乏高级别的研究证据,目前对急性脑卒中后何时启动降压治疗、降压目标、使用何种药物最佳等均缺乏特定的推荐^[1,6]。一般认为,于急性期病情稳定后即可启动降压治疗。血压控制目标为 140/90 mm Hg,小血管病变者则 < 130/80 mm Hg。应针对患者的个体特征选择药物:对糖尿病、心功能衰竭、代谢综合征或肾病患者,推荐作用于肾素-血管紧张素系统(RAS)的药物;对老年、高收缩压、动脉粥样硬化患者,推荐钙通道阻断剂(CCB);钙通道阻断剂和利尿剂还具有降低血压变异性的重要作用^[1]。最新研究结果显示,血压 < 130/85 mm Hg 的症状性颅内动脉闭塞患者发生同侧缺血性卒中复发的风险较血压 \geq 130/85 mm Hg 者低^[7],提示对单侧颈动脉狭窄或闭塞患者仍需行积极的降压治疗,不必过于担心降压可能导致的低灌注危险增加。

2. 调脂治疗 研究显示,他汀类药物能够通过降低低密度脂蛋白胆固醇水平而发挥抗动脉粥样硬化作用,进而减少血管事件的发生^[1,6]。除依折麦布外,其他如贝特类调脂药和烟酸类调脂药虽能降低低密度脂蛋白胆固醇水平,但不能减少血管事件。对于动脉粥样硬化性缺血性卒中患者,无论低密度脂蛋白胆固醇基线水平为何,均应行强化调脂治疗(即低密度脂蛋白胆固醇水平降低 > 50%)。

3. 抗血小板治疗 应长期应用阿司匹林(50~300 mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)单药治疗,若二者联合则仅限于短期应用(如动脉粥样硬化患者 \leq 3 个月、轻型脑卒中或短暂性脑缺血发作患者 \leq 1 个月)。对于亚洲人群,特别是腔隙性梗死患者,西洛他唑的疗效和安全性均优于阿司匹林^[1,6]。

4. 抗凝治疗 心房颤动致心源性栓塞应抗凝治疗^[1,6]。华法林[维持国际标准化比值(INR)于 2~3]仍是适合我国国情的首选治疗方法。新型口服抗凝药(NOACs,如达比加群、阿哌沙班、利伐沙班)的疗效优于或不低于华法林,且颅内出血风险明显

降低。除特殊情况(如近期发生急性冠脉综合征、冠状动脉支架植入术后),不推荐联合抗凝和抗血小板治疗。

三、缺血性卒中二级预防需有效机制

尽管,业已证实二级预防措施是有效和经济的,但并未在临床广泛应用。如前瞻性城市农村流行病学(PURE)研究显示,在中等收入或低收入国家,抗高血压药、抗血小板药和他汀类药物的使用率仍较低^[8]。因此,有必要建立一系列制度、约束机制和方法来推动对缺血性卒中二级预防的推广和应用。例如,加拿大通过建立组织化的门诊患者管理机制——脑卒中预防门诊(SPC),使缺血性卒中和短暂性脑缺血发作患者的年病死率较普通门诊就诊患者下降 25%^[9],其成功的经验是,在脑卒中预防门诊就诊的患者能够得到更多的危险因素筛查和更有效的控制。在我国尚缺乏有效的全科医师体系的情况下,在二级和三级医院建立脑卒中预防门诊是非常值得借鉴的措施。

参 考 文 献

- [1] Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol*, 2014, 13:178-194.
- [2] Gorelick PB, Wong WS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*, 2008, 39:2396-2399.
- [3] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; Warfarin - Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison for the warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352:1305-1316.
- [4] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters WF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride L, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2011, 365:993-1003.
- [5] Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke*, 2010, 41:1193-1199.
- [6] 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. Guideline 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.

- [7] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP; COSS investigators. Lower stroke risk with lower blood pressure in hemodynamic cerebral ischemia. *Neurology*, 2014, 82:1027-1032.
- [8] Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, Gupta R, Kelishadi R, Iqbal R, Avezum A, Kruger A, Kuttu R, Lanan F, Liu L, Li W, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Rahman O, Swidan H, Yusoff K, Zatoński W, Rosengren A, Teo KK; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the

community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*, 2011, 378:1237-1243.

- [9] Webster F, Saposnik G, Kapral MK, Fang J, O'Callaghan C, Hachinski V. Organized outpatient care: stroke prevention clinic referrals are associated with reduced mortality after transient ischemic attack and ischemic stroke. *Stroke*, 2011, 42: 3176-3182.

(收稿日期:2015-03-12)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

白细胞共同抗原 leukocyte common antigen(LCA)
 保护性支架血管成形术与颈动脉内膜切除术研究
 Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
 (SPACE) study
 北美症状性颈动脉内膜切除术试验
 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
 (NASCET)
 边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑神经环路
 limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuit(LCSPTC)
 标准吞咽功能评价量表
 Standardized Swallowing Assessment(SSA)
 Creutzfeldt-Jakob 病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
 Rosai-Dorfman 病 Rosai-Dorfman disease(RDD)
 播散性黄色瘤 xanthoma disseminatum(XD)
 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
 mammalian target of rapamycin(mTOR)
 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
 部分前循环梗死 partial anterior circulation infarct(PACI)
 持续气道正压通气
 continuous positive airway pressure(CPAP)
 重复经颅磁刺激
 repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
 重复时间 repetition time(TR)
 大脑后动脉 posterior cerebral artery(PCA)
 大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)
 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
 丹麦肠外肠内营养学会
 Danish Society for Parenteral and Enteral Nutrition(DSPEN)
 低密度脂蛋白胆固醇
 low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)
 电压门控性钾离子通道
 voltage-gated potassium channel(VGKC)
 淀粉样脑血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)
 动-静脉畸形 arteriovenous malformation(AVM)
 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
 额叶-皮质下环路 frontal-subcortical circuit(FSC)
 放射免疫法 radioimmunoassay(RIA)

非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)
 非朗格汉斯细胞组织细胞增生症
 non-Langerhans' cell histiocytosis(NLCH)
 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
 改良强制性运动疗法
 modified constraint-induced movement therapy(mCIMT)
 改良 Barthel 指数 modified Barthel Index(mBI)
 钙调蛋白 calmodulin(CaM)
 钙通道阻断剂 calcium channel blocker(CCB)
 高效液相色谱 high pressure liquid chromatograph(HPLC)
 弓形束 arcuate fasciculus(AF)
 肱三头肌皮褶厚度 triceps skin fold(TSF)
 谷胱甘肽 S-转移酶类 glutathione S-transferases(GSTs)
 国际标准化比值 international normalized ratio(INR)
 国际疾病分类法-10
 International Classification of Disease-10(ICD-10)
 国际颈动脉支架研究
 International Carotid Stenting Study(ICSS)
 韩-薛-柯病 Hand-Schüller-Christian disease(HSCD)
 汉密尔顿抑郁量表
 Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
 后循环梗死 posterior circulation infarct(POCI)
 华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄研究
 Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease
 (WASID) study
 回波时间 echo time(TE)
 活动运动阈值 active motor threshold(AMT)
 霍奇金淋巴瘤 Hodgkin's lymphoma(HL)
 肌动蛋白结合蛋白 actin-binding protein(ABP)
 积极降低胆固醇预防卒中中复发研究
 Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol
 Levels (SPARCL) study
 加权均数差 weighted mean difference(WMD)
 N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)