

· 指南 ·

中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022

中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会脑血管病学组

通信作者:王拥军,首都医科大学附属北京天坛医院神经内科 国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070, Email: yongjunwang@ncrcnd.org.cn; 曾进胜,中山大学附属第一医院神经内科,广州 510080, Email: zengjsh@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)是最常见的脑血管病类型,占比超80%。循证而有效的二级预防策略是减少患者复发、致残和死亡的重要手段。中华医学会神经病学分会及其脑血管病学组组织相关专家在《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》基础上,结合近8年来我国的临床实践和国内外相关的循证医学证据,制订了《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022》。本指南对缺血性卒中和TIA二级预防的危险因素控制、病因诊断评估、针对病因的药物和非药物治疗以及医疗服务质量等进行了系统更新,旨在为我国缺血性卒中和TIA二级预防的临床实践提供循证的规范性指导。

【关键词】 卒中; 脑缺血发作,短暂性; 二级预防; 指南

Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2022

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society

Corresponding authors: Wang Yongjun, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: yongjunwang@ncrcnd.org.cn; Zeng Jinsheng, Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China, Email: zengjsh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) are the most common subtypes of all strokes, accounting for 80% of cerebrovascular diseases. Evidence-based and effective secondary prevention is an important approach to reduce the risk of stroke recurrence, disability and mortality. Chinese Society of Neurology and Chinese Stroke Society organized relevant experts to formulate the "Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2022", based on the "Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2014" and relevant evidence-based medical evidences in recent 8 years as well as clinical practice in China. This guideline systematically updates the risk factor control, etiological diagnosis and evaluation, pharmacological and non-pharmacological treatment for different etiologies, and medical service quality for ischemic stroke and TIA, in order to provide the evidence-based standardized guidance for the secondary prevention of ischemic stroke and TIA in China.

【Key words】 Stroke; Ischemic attack, transient; Secondary prevention; Guideline

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548

收稿日期 2022-07-14 本文编辑 汪谋岳

引用本文:中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022[J].中华神经科杂志,2022,55(10):1071-1110. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是最常见的脑血管病类型。在我国脑血管病住院患者中,约 83% 为缺血性卒中^[1],年复发率约为 9.6%~17.7%^[2-3]。有效的二级预防策略是减少患者复发、致残和死亡的重要手段。自 2015 年中华医学会神经病学分会、中华医学会神经病学分会脑血管病学组发布《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[4]以来,国内外缺血性卒中和 TIA 二级预防领域增添了丰富的循证医学证据,世界各国也先后发布或更新了指南和共识。为了规范我国缺血性脑血管病二级预防临床实践,中华医学会神经病学分会、中华医学会神经病学分会脑血管病学组组织专家对二级预防指南进行了更新修订。撰写组通过检索截至 2022 年 5 月 25 日发表的相关重要临床研究文献,结合我国国情和临床实践,征求各方意见并充分讨论达成共识,集体制定了《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022》,以期能为神经科医生提供针对缺血性卒中和 TIA 合理、循证的二级预防治疗策略,从而减少我国缺血性卒中和 TIA 患者的复发、致残和死亡,降低疾病负担。

修订原则与方法

1. 基于循证医学原则,参照中华医学会指南制定方法^[5],根据 2015 年发表的《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[4]使用经验和临床研究新证据,结合临床实践与可操作性进行科学修订。推荐强度和证据等级标准参照了学会指南和常用标准^[6](表 1)。

2. 对每条治疗措施或临床问题,先对目前临床研究进行查询(文献检索至 2022 年 5 月 25 日)、分析与归纳评价,然后根据证据等级结合专家共识给出推荐建议。

3. 推荐建议尽可能依据最可靠的临床研究的证据(如 A 级证据),缺乏高级别证据时参考当前可得到的最好证据,并充分讨论达成共识。注意兼顾疗效、风险、价格和易用性等多维因素。

危险因素控制

一、高血压

高血压是卒中和 TIA 发生和复发最重要的危险因素之一,控制血压能够降低卒中复发。我国 18 岁及以上人群高血压的粗患病率为 27.9%,加权患病率为 23.2%。而在发生缺血性卒中的患者中,高血压的诊断率约为 70%^[7-9]。然而,高血压的患病知晓率、治疗率和控制率仍然较低,分别为 46.9%、40.7% 和 15.3%^[9]。

卒中后降压治疗研究(Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study, PATS)是由我国开展的国际上第一个证实二级预防降压治疗有效性的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT),结果表明,吲达帕胺(2.5 mg/d)治疗组与安慰剂组相比,血压降低了 5/2 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),卒中复发相对风险降低了 29%^[10]。培哚普利预防卒中复发研究(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, PROGRESS)是一项包括中国受试者在内的国际多中心卒中二级预防试验,证实降压治疗可以显著降低卒中复发风险,并与收缩压下降幅度相关^[11]。一项荟萃分析纳入 8 项试验,共有 35 000 例既往发生过卒中或 TIA 的患者,结果提示降压药物治疗能够降低卒中复发率(8.7% 比 10.1%)和心血管疾病病死率(4.0% 比 4.7%)^[12]。

目前缺血性卒中急性期降压时机尚无定论,中国急性缺血性卒中降压试验(China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke,

表 1 本指南的推荐强度与证据等级标准(包括治疗和诊断措施)

Table 1 Strength of recommendation and level of evidence in this guideline (including treatment and diagnostic measures)

推荐强度(分 4 级: I 级最强, IV 级最弱)	治疗措施的证据等级(分 4 级: A 级最高, D 级最低)	诊断措施的证据等级(分 4 级: A 级最高, D 级最低)
I 级: 基于 A 级证据或专家高度一致的共识	A 级: 基于多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价; 多个随机对照试验或 1 个样本量足够的随机对照试验、高质量研究	A 级: 基于多个或 1 个样本量足够、采用了参考(金)标准、盲法评价的前瞻性队列研究(高质量)
II 级: 基于 B 级证据和专家共识	B 级: 基于至少 1 个较高质量的随机对照试验	B 级: 基于至少 1 个前瞻性队列研究或设计良好的回顾性病例对照研究, 采用了金标准和盲法评价(较高质量)
III 级: 基于 C 级证据和专家共识	C 级: 基于未随机分组但设计良好的对照试验, 或设计良好的队列或病例对照研究	C 级: 基于回顾性、非盲法评价的对照研究
IV 级: 基于 D 级证据和专家共识	D 级: 基于无同期对照的系列病例分析或专家意见	D 级: 基于无同期对照的系列病例分析或专家意见



CATIS)的受试者在卒中发病 48 h 内接受随机化,干预组在随机化后 24 h 内启动降压,和对照组(住院期间无任何抗高血压治疗)相比,两组 14 d 或出院时死亡和残疾[改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分 ≥ 3 分]的主要复合终点没有差异^[13]。一项纳入 13 项 RCT(包括 CATIS 在内)的荟萃分析结果显示,缺血性卒中早期降压未能降低 3 个月死亡或残疾的风险^[14]。CATIS 亚组分析结果提示,在急性缺血性卒中患者症状出现 24~48 h 给予降压治疗能降低主要复合终点事件(包括死亡或严重残疾、卒中复发和血管事件)的风险^[15]。CATIS-2 是一项正在进行的临床研究,旨在探讨急性缺血性卒中发病后 24~48 h 启动早期降压治疗相比延迟降压治疗能否降低 3 个月死亡和严重残疾的复合终点事件风险^[16]。此外,对 CATIS 的预设亚组分析结果提示,合并高血压史的缺血性卒中患者,相比无高血压史的患者,早期降压能够降低 3 个月卒中复发和血管事件风险,但并不能降低 14 d 或出院时死亡或严重残疾风险。总之,在缺血性卒中患者中启动或恢复降压的时机需要个体化评估。高血压与 TIA 发作和卒中发生关系密切,但有关 TIA 患者的血压管理研究尚不充足。对于 TIA 患者,在没有其他禁忌证的情况下,多建议尽快启动或恢复降压^[17]。

对缺血性卒中或 TIA 患者降压目标管理仍存争议。皮质下小卒中的二级预防研究(Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes, SPS3)^[18]入组了 3 020 例腔隙性梗死患者,比较收缩压目标<130 mmHg 与 130~149 mmHg 两组对卒中复发和认知的影响,结果提示尽管卒中复发风险差异无统计学意义,但收缩压目标<130 mmHg 组明显减少了脑出血的发生,且两组治疗相关的严重不良事件发生率相似,提示对小血管病导致的皮质下小梗死,收缩压目标<130 mmHg 可能更为合适。对于症状性颅内动脉狭窄患者适宜血压目标值证据主要来自 RCT 的事后分析。华法林-阿司匹林治疗有症状颅内动脉疾病(Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, WASID)和支架与积极药物管理预防颅内动脉狭窄患者卒中复发(Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis, SAMMPRIS)试验证实,在大多数症状性颅内动脉狭窄患者中,将收缩压控制在 140 mmHg 以内是安全的,并且和较低的卒中复发风险相关^[19-21]。但是更低的目标值是否有进一步

的获益,并没有在上述研究中进行分析,目前有限的证据提示对更低的目标值需要保持谨慎。预防复发性卒中临床结局研究(Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study, RESPECT)^[22]、卒中或 TIA 不同收缩压目标研究(Prevention After Stroke-Blood Pressure, PAST-BP)^[23]、SPS3 研究^[18]以及预防卒中后认知下降试验(Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial, PODCAST)^[24]都在有脑血管病史患者中比较了强化降压(收缩压目标范围:<120~130 mmHg)和标准降压(收缩压目标范围:<140~150 mmHg)预防卒中复发的效果,分别显示出强化降压组在脑血管病患者中有降低卒中复发的趋势。纳入这 4 项试验的荟萃分析结果提示强化降压能够显著降低卒中复发风险^[22]。但是上述 4 项 RCT 纳入的人群存在很大的异质性,PAST-BP、RESPECT 与 PODCAST 试验皆纳入了脑出血患者,单个试验样本量较小,且卒中复发不是所有试验的主要研究终点。老年高血压患者血压干预策略试验(Strategic of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients, STEP)结果提示,在老年高血压患者中(其中 6.3%有心血管疾病史),相较标准降压(收缩压目标:130~<150 mmHg),强化降压(收缩压目标:110~<130 mmHg)能够相对降低 26% 的复合心血管事件风险和 33% 的卒中风险^[25]。

卒中复发风险下降获益来自血压水平的降低而非某种特定药物种类,缺血性卒中或 TIA 患者降压药物种类的选择与其他高血压患者相似。1 篇纳入 PROGRESS、卒中二级预防有效性试验(Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, PROFESS)和 PATS 3 项大型试验的荟萃分析,评估了血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体抑制剂(angiotensin receptor blocker, ARB)和利尿剂在中国缺血性卒中人群中预防卒中复发的作用,结果表明药物种类不影响复发风险^[26]。钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)用于缺血性卒中预防的数据比较有限,但对伴有需要使用 CCB 合并疾病(如心绞痛等)的患者,可以同时采用 CCB 进行降压治疗。一些临床试验证据表明,与 ACEI、CCB 及安慰剂相比, β 受体阻滞剂可能不会降低卒中风险^[27-29]。因此,除非有强适应证,否则不应使用 β 受体阻滞剂单药预防卒中复发。沙库巴曲缬沙坦钠是一种新型降压药,作用于体内利钠



肽系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统发挥降压作用,可用于合并心力衰竭、左心室肥厚、慢性肾脏病(1~3期)等的患者^[30-31],对卒中二级预防疗效需要进一步开展临床研究。多数卒中患者降压治疗需要联合使用降压药物,应结合药物机制、患者耐受性、经济状况及意愿恰当组合或选择新型的单片复方制剂。

推荐意见:(1)既往未接受降压治疗的缺血性卒中或TIA患者,发病数天且病情稳定后如果收缩压 ≥ 140 mmHg或舒张压 ≥ 90 mmHg,如无绝对禁忌,可启动降压治疗(I级推荐,A级证据)。(2)既往有高血压病史且长期服药的缺血性卒中或TIA患者,如无绝对禁忌,发病数天且病情稳定后可以重新启动降压治疗(I级推荐,A级证据);对于血压 $<140/90$ mmHg的患者,启动降压治疗的获益并不明确(II级推荐,B级证据)。(3)对于降压目标,如患者能耐受,推荐收缩压降至130 mmHg以下,舒张压降至80 mmHg以下(I级推荐,B级证据);对于由颅内大动脉狭窄(70%~99%)导致的缺血性卒中或TIA患者,如患者能耐受,推荐收缩压降至140 mmHg以下,舒张压降至90 mmHg以下(II级推荐,B级证据);对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的影响(IV级推荐,D级证据)。(4)降压药物的种类和剂量以及降压目标值应个体化,应全面考虑药物、卒中特点和患者个体情况三方面的因素(II级推荐,B级证据)。

二、高胆固醇血症

高胆固醇水平是导致缺血性卒中或TIA复发的重要危险因素,降低胆固醇水平可减少缺血性卒中或TIA复发和患者死亡。强化降低胆固醇预防卒中研究(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)是全球第一个针对非心源性缺血性卒中和TIA人群降脂治疗预防血管事件(包括卒中)的高质量、里程碑式的RCT^[32]。SPARCL研究发现,阿托伐他汀钙每日80 mg对近6个月缺血性卒中或TIA患者在中位随访的4.9年内,卒中复发相对风险下降16%。卒中患者血脂达标试验(Treat Stroke to Target, TST)是第一个针对动脉粥样硬化性缺血性卒中或TIA患者明确低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)靶目标水平对卒中复发影响的研究^[33],该研究将近3个月的缺血性卒中患者和15 d内的TIA患者随机分为低靶目标组

(LDL-C <1.8 mmol/L,即70 mg/dl)和高靶目标组(LDL-C 2.3~2.8 mmol/L,即90~110 mg/dl),中位随访时间3.5年,终点事件包括缺血性卒中、心肌梗死、需要紧急行冠状动脉或颈动脉血运重建及心血管源性死亡。结果显示:低靶目标组的主要复合终点事件风险低于高靶目标组(8.5%比10.9%,校正后 $HR=0.78$,95% CI 0.61~0.98)。

依折麦布属于首创性的选择性肠胆固醇吸收抑制剂,作用靶点与他汀类药物不同,主要通过特异结合肠黏膜上尼曼匹克C1样蛋白1(Niemann-Pick C1 like 1, NPC1L1),选择性抑制外源性胆固醇的吸收,同时促进胆固醇排泄,从而降低血胆固醇水平。进一步降低终点事件-依折麦布联合辛伐他汀疗效国际试验(The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, IMPROVE-IT)是1项在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)高危患者中,比较辛伐他汀+依折麦布相比辛伐他汀单药治疗的国际多中心RCT,中位随访期6年。该研究对有卒中史的ACS患者进行亚组分析发现,联合用药组相比单药组能显著降低其任何卒中发生风险($HR=0.60$,95% CI 0.38~0.95, $P=0.03$)及缺血性卒中风险($HR=0.52$,95% CI 0.31~0.86, $P=0.011$)^[34]。TST研究中将联用依折麦布作为二线治疗,使两组患者的LDL-C水平控制在对应范围内(低靶目标组依折麦布使用率为41%,高靶目标组依折麦布使用率为7%)。上述研究进一步证实对于合并冠心病的缺血性卒中患者和LDL-C未达标的缺血性卒中或TIA患者,在他汀类药物治疗基础上加用依折麦布可降低卒中复发风险。

前蛋白转化酶枯草溶菌素9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂主要通过抑制PCSK9,促进LDL受体再循环以及增加肝脏细胞膜LDL受体密度从而使LDL-C更多地被清除,使血中LDL-C水平大幅度降低。PCSK9抑制剂在高危人群中的心血管预后试验(Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk, FOURIER)结果显示,对于使用他汀类药物治疗后LDL-C仍大于1.8 mmol/L的动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者,使用依洛尤单抗可以使LDL-C降低约60%,且较安慰剂组可以显著降低包括卒中在内的主要复合终点事件(9.8%比11.3%, $HR=0.85$,95% CI



0.79~0.92, $P<0.001$)^[35]。ACS 应用阿利西尤单抗心血管预后评价研究 (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab, ODYSSEY OUTCOMES) 预设亚组分析了阿利西尤单抗应用后对卒中发生的影响, 结果显示在中位随访 2.8 年中, 阿利西尤单抗较安慰剂可显著降低 ACS 患者任何卒中风险 ($HR=0.72$, 95% CI 0.57~0.91) 及缺血性卒中风险 ($HR=0.73$, 95% CI 0.57~0.93), 而不增加出血性卒中风险^[36]。通过直接抑制 PCSK9 合成的小干扰 RNA 药物 inclisiran 的 III 期临床试验 (ORION-9、ORION-10 和 ORION-11) 的汇总研究分析结果显示, 对于已接受最大耐受剂量他汀治疗后 LDL-C >2.6 mmol/L (100 mg/dl) 的杂合子型家族性高胆固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH) 或 LDL-C >1.8 mmol/L (70 mg/dl) 的 ASCVD 患者, inclisiran 较安慰剂可显著降低 LDL-C 水平 (HeFH 患者 LDL-C 水平降幅达 47.9%, ASCVD 患者 LDL-C 水平降幅达 52.3%), 此高强度降幅在长达 18 个月的研究中持续存在。且 inclisiran 的安全性和耐受性在治疗组与安慰剂组中表现相似。此外 inclisiran 每半年给药 1 次, 相较于现有 PCSK9 抑制剂具有更长药效持续时间, 有助于改善患者依从性^[37-38]。纳入 39 项 RCT 的荟萃分析结果显示 PCSK9 抑制剂与较低的缺血性卒中风险相关 ($RR=0.78$, 95% CI 0.67~0.89) 且不增加出血性卒中风险 ($RR=0.86$, 95% CI 0.43~1.74, $P=0.68$); 而在主要安全终点方面 (神经认知功能不良事件、肝酶升高、横纹肌溶解及新发糖尿病) 与安慰剂相比差异无统计学意义, 但是目前关于 PCSK9 抑制剂与缺血性卒中继发出血转化关系缺乏充足证据^[39]。上述研究结果表明 PCSK9 抑制剂和 inclisiran 均可在他汀治疗基础上进一步降低 LDL-C 水平, 从而降低 ACS 患者, 包括卒中在内的主要心血管终点事件, 但目前仍缺乏专门针对缺血性卒中和 TIA 患者二级预防的循证证据。

对于极高危缺血性卒中 (定义为卒中加上另 1 个主要 ASCVD 或卒中加上多个高危因素) 且 LDL-C 水平 >1.8 mmol/L 的患者, 上述 IMPROVE-IT 研究^[34]、FOURIER 研究^[35] 和 ODYSSEY OUTCOMES 研究^[36] 的 3 项 RCT、1 项荟萃分析^[40] 及临床实践指南^[41] 结果表明, 给予最大耐受剂量他汀治疗后, LDL-C 仍高于 1.8 mmol/L, 联合依折麦布可降低卒中发生风险; 若他汀与依折麦布联合治疗后 LDL-C

水平仍未达到目标水平, 联合使用 PCSK9 抑制剂治疗可预防 ASCVD 事件发生。

关于降脂药物的安全性, 长期使用他汀类药物总体是安全的, 但部分患者可能出现肝功能损害和肌酶升高。依折麦布的安全性相对良好, 主要不良反应为一过性的头痛、消化道症状, 与他汀联用也可发生转氨酶增高和肌痛等不良反应。新型降脂药物 PCSK9 抑制剂的主要不良反应为注射部位过敏和流感样症状, 不增加肝功能损害、肌酶升高的风险。因此, 降脂治疗时, 对血脂水平及药物治疗的风险指标定期监测具有重要意义^[42-43]。另外, SPARCL 研究亚组分析^[44] 和 TST 研究^[45] 结果显示将 LDL-C 降低至 <1.8 mmol/L 或基线水平的 50% 以下可以更加有效地预防缺血性卒中复发和改善临床结局, 且不增加颅内出血风险。但也有研究结果显示高强度他汀治疗会增加颅内出血风险^[46-48], 因此关于高强度他汀治疗与颅内出血风险关系目前暂不确定。

推荐意见: (1) 对于非心源性缺血性卒中或 TIA 患者, LDL-C 水平 ≥ 2.6 mmol/L (100 mg/L), 推荐给予高强度他汀治疗 (他汀类药物及降脂强度详见表 2), 以降低卒中复发风险 (I 级推荐, A 级证据)。(2) 对于合并颅内、外大动脉粥样硬化证据的非心源性缺血性卒中或 TIA 患者, 推荐给予高强度他汀治疗, 需要时联合依折麦布, 将 LDL-C 水平控制在 1.8 mmol/L (70 mg/L) 及以下或将 LDL-C 水平降低 50% 及以上, 以降低卒中和心血管事件风险 (I 级推荐, A 级证据)。(3) 对于极高危缺血性卒中患者, 若给予最大耐受剂量他汀治疗后, LDL-C 仍高于 1.8 mmol/L, 推荐与依折麦布联合应用 (I 级推荐, B 级证据); 若他汀与依折麦布联合治疗后, LDL-C 水平仍未达到目标水平, 推荐联合使用 PCSK9 抑制剂治疗以预防 ASCVD 事件发生 (II 级推荐, B 级证据)。(4) 对于他汀不耐受或他汀治疗有禁忌证的患者, 根据 LDL-C 水平目标值, 可考虑使用 PCSK9 抑制剂或依折麦布 (II 级推荐, B 级证据)。(5) 合并高胆固醇血症的缺血性卒中或 TIA 患者, 在启用他汀类药物 4~12 周后, 应根据空腹血脂水平和安全性指标 (肝转氨酶和肌酶) 评估使用降低 LDL-C 药物的治疗效果和调整生活方式, 之后每 3~12 个月基于需要根据药物调整情况评估药物治疗的依从性和安全性 (I 级推荐, A 级证据)。(6) 长期使用他汀类药物治疗总体上是安全的, 有脑出血病史的非心源性缺血性卒中或 TIA 患者应权衡风



表 2 不同剂量的他汀类药物及其对应的降脂强度
Table 2 Different doses of statins and their lipid-lowering intensity

他汀种类	剂量(mg)		
	低强度降脂	中等强度降脂	高强度降脂
阿托伐他汀		10~20	40~80
瑞舒伐他汀		5~10	20
氟伐他汀		80	
洛伐他汀	10~20	40	
匹伐他汀	1	2~4	
普伐他汀	10~20	40~80	
辛伐他汀	10	20~40	

险和获益合理使用(Ⅱ级推荐,B级证据)。

三、糖尿病前期和糖尿病

国内外多项证据显示:糖尿病、糖尿病前期、胰岛素抵抗与缺血性卒中发生、复发与死亡等不良结局显著相关^[49-52]。2019 年 1 项荟萃分析纳入了 39 项研究共 359 783 例卒中患者,结果显示约 28% 的卒中患者合并糖尿病,在缺血性卒中患者中比例更高,大约为 33%^[53]。我国缺血性卒中住院患者合并糖尿病的比例约 27%^[52],应用口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)检测方法发现高达 45.8% 存在糖尿病,合并糖尿病前期(包括空腹血糖受损/糖耐量受损)的比例为 23.9%^[54]。临床调查结果显示,卒中急性期对于新发糖尿病或者糖尿病前期的诊断存在漏诊现象^[55]。在缺血性卒中患者中,用于筛查糖尿病与糖尿病前期的方法,包括空腹血糖、OGTT 和糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)等。其中 HbA1c 检测具有操作方便、受应激性高血糖的影响较小等优势,因此卒中急性期用 HbA1c 来诊断糖尿病前期和糖尿病可能更准确。而对无明确糖尿病病史的缺血性卒中住院患者,可在急性期后常规进行 OGTT 试验来筛查糖尿病前期和新发糖尿病^[54-57]。

目前,对缺血性卒中患者血糖控制的目标值尚无定论。糖尿病及并发症控制试验(Diabetes Control and Complication Trial, DCCT)将 1 型糖尿病患者随机分成常规血糖控制组或强化血糖控制组,随访发现强化血糖控制延迟了肾病、视网膜病及周围神经病等微血管并发症的发生,但强化血糖控制组低血糖的风险也增加^[58]。几项大的国际临床试验 DCCT、英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)与控制

糖尿病患者心血管危险行动(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)结果均未显示强化降糖降低大血管疾病风险,也没有降低全因死亡或卒中风险,却显著增加严重低血糖风险^[58-60]。控制糖尿病血管并发症行动试验(Action in Diabetes and Vascular Disease, ADVANCE)发现,严格控制血糖使 HbA1c<6.5%,发生血管事件等复合终点显著减少^[61]。总体建议目标 HbA1c ≤ 7%,但要进行个体化调整,对于病程短、没有合并症、预期寿命长和不伴有明显心血管疾病的患者,如能避免低血糖或其他不良反应,可考虑更严格的血糖控制目标(HbA1c 6.0%~6.5%)。而对于高龄、预期寿命有限或存在严重合并症的患者,则推荐 HbA1c 目标值 7%~8%,甚至 8%~9% 以减少低血糖的发生^[62]。

防止糖尿病前期进展为糖尿病,生活方式干预被认为是最安全有效的方法^[63]。糖尿病预防项目(Diabetes Prevention Program, DPP)研究^[64]结果表明,强化生活方式干预和二甲双胍均能预防糖耐量受损向糖尿病发展,强化生活方式干预优于二甲双胍,而二甲双胍耐受性好、价格便宜。我国大庆研究经过 23 年随访发现,对糖耐量受损患者进行生活方式干预可显著降低远期糖尿病、心血管事件及死亡的风险^[63]。

近年来,几项新的大型临床试验为合并糖尿病的缺血性卒中患者降糖药物选择提供了新证据^[65-69]。在吡格列酮预防大血管事件试验(Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events, PROactive)中,吡格列酮能使有卒中病史的患者再发卒中风险相对降低 47%,使卒中、心肌梗死或血管性死亡的相对风险降低 28%^[70]。杜拉鲁肽[一种长效胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1)受体激动剂]预防糖尿病患者心血管事件(Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes, REWIND)试验纳入 2 型糖尿病合并心血管病高危患者,随机分成杜拉鲁肽药物组和安慰剂组,主要复合终点包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中或血管性死亡,结果杜拉鲁肽组主要复合终点发生率显著低于安慰剂组($HR=0.88$, 95%CI 0.79~0.99)^[65]。糖尿病患者应用利拉鲁肽的长期心血管结局评价(Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results-A Long Term Evaluation, LEADER)试验结



果显示利拉鲁肽药物组患者的血管事件及死亡结局发生风险显著低于安慰剂组($HR=0.87, 95\%CI\ 0.78\sim0.97$)^[66]。糖尿病患者应用卡格列净[钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) 抑制剂]心血管结局评价研究(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, CANVAS)比较了卡格列净和安慰剂,结果显示卡格列净组发生血管事件及死亡结局的风险显著低于安慰剂组($HR=0.86, 95\%CI\ 0.75\sim0.97$)^[67]。糖尿病患者应用恩格列净的心血管结局评价试验(Empagliflozin-Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients, EMPA-REG OUTCOME)结果显示应用恩格列净显著降低了血管事件和死亡风险($RR=0.86, 95\%CI\ 0.74\sim0.99$)^[68]。

卒中后胰岛素抵抗干预试验(Insulin Resistance Intervention After Stroke, IRIS)在 6 个月内缺血性卒中合并胰岛素抵抗但无糖尿病的患者中,显示了吡格列酮相比安慰剂使卒中复发或心肌梗死风险降低 24%($RR=0.76, 95\%CI\ 0.62\sim0.93$),但药物治疗与体重增加和骨折风险增加相关,影响了临床应用^[69]。

推荐意见:(1)糖尿病、糖尿病前期或胰岛素抵抗是缺血性卒中复发或死亡的独立危险因素,应重视对卒中患者糖代谢状态的筛查(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)缺血性卒中或TIA患者发病后接受空腹血糖、HbA1c或OGTT筛查糖代谢异常是合理的,推荐急性期应用HbA1c筛查糖尿病和糖尿病前期,无明确糖尿病病史或未明确诊断糖尿病的患者,在急性期后推荐接受OGTT筛查糖尿病前期和糖尿病(Ⅱ级推荐,B级证据)。(3)对合并糖尿病的缺血性卒中或TIA患者,急性期后血糖控制目标值应个体化,严格控制血糖(如HbA1c $\leq 7\%$)对预防卒中复发的作用尚不明确(Ⅱ级推荐,B级证据);制订个体化的血糖控制目标,警惕低血糖事件带来的危害(Ⅱ级推荐,B级证据)。(4)对合并糖尿病前期的缺血性卒中或TIA患者,生活方式干预(包括健康饮食、规律体力活动和戒烟等)对于预防向糖尿病进展是有益的(Ⅱ级推荐,B级证据)。(5)对合并糖尿病的缺血性卒中或TIA患者,建议进行生活方式干预、营养支持、糖尿病自我管理教育和降糖药物的综合治疗(Ⅰ级推荐,C级证据);可考虑选择已被证明对降低心脑血管事件(包括卒中、心肌梗死、血管性死亡)风险有益的GLP1受体激动剂、SGLT2抑制剂等新型降糖药物(Ⅱ级推荐,B级证据)。(6)对

合并胰岛素抵抗的近期缺血性卒中或TIA非糖尿病患者,排除禁忌证后,应用吡格列酮对于预防卒中复发可能有益(Ⅱ级推荐,B级证据)。

四、吸烟

吸烟及被动吸烟是缺血性卒中的独立危险因素^[71]。来自中国人群的前瞻性队列研究发现,吸烟在男性卒中事件发生和死亡的人群特异危险度分别为14.2%和7.1%,在女性分别为3.1%和2.4%^[72]。被动吸烟使总人群的卒中总体风险增加45%^[71]、卒中后死亡风险增加2倍^[73]。

吸烟可增加卒中及TIA患者的卒中复发风险^[74-75]。南京卒中注册登记研究结果显示,卒中后持续吸烟者的卒中复发风险是不吸烟者的近2倍,且吸烟量与卒中复发风险存在强的剂量反应关系^[74]。但目前尚缺乏戒烟对卒中复发风险影响的RCT。

吸烟具有成瘾性,发生血管事件后约1/3患者戒烟困难^[76]。心理疏导、行为及药物干预等手段可能有效^[77]。现有的戒烟药物包括尼古丁替代、伐尼克兰及安非他酮等。其中,尼古丁替代是应用最广泛的一线疗法^[78]。1项对戒烟药物及电子烟的系统回顾及网络荟萃分析,以及1项针对大量饮酒者戒烟的RCT研究结果均显示,药物联合疗法是有效且安全的戒烟方式,特别是标准剂量的伐尼克兰联合尼古丁替代疗法,能够显著提高持续戒烟率^[79-80]。

推荐意见:(1)有吸烟史的缺血性卒中或TIA患者均应戒烟(Ⅰ级推荐,A级证据)。无论有无吸烟史,缺血性卒中或TIA患者均应远离吸烟场所,避免被动吸烟(Ⅰ级推荐,B级证据)。(2)可采取综合性控烟措施对包括有卒中病史的吸烟者进行干预,主要戒烟手段包括心理疏导、尼古丁替代疗法或口服戒烟药物(安非他酮或伐尼克兰等)(Ⅰ级推荐,A级证据)。

五、睡眠呼吸暂停

睡眠呼吸暂停会增加卒中、死亡和心血管疾病(如心脏病、高血压和心房颤动)的风险。呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)通常用于评价睡眠呼吸暂停的程度。研究表明,约26%的30~70岁成人存在睡眠呼吸暂停($AHI \geq 5$ 次/h),且随年龄和体重的增加而逐渐增加,其中中重度睡眠呼吸暂停($AHI > 15$ 次/h)约占10%^[81]。在卒中患者中,>70%的患者合并睡眠呼吸暂停($AHI \geq 5$ 次/h),其中重度睡眠呼吸暂停($AHI \geq$



30 次/h) 约占 30%; 睡眠呼吸暂停以阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 为主, 而中枢性睡眠呼吸暂停为 12%^[82]。有研究表明, 合并 OSA 可能会增加急性缺血性卒中患者功能残疾、卒中复发和死亡的风险, 但尚需进一步研究证实^[83-84]。

研究结果显示, 卒中后采用持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗是安全的, 可以降低 AHI, 改善卒中患者日间嗜睡^[83]与神经功能^[83, 85-89]。睡眠呼吸暂停心血管终点事件研究 (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints, SAVE) 的次要结局分析结果显示, 对于既往有冠状动脉疾病或脑血管疾病的患者, CPAP 治疗依从性好的患者卒中风险更低 ($HR=0.56$, $95\%CI$ 0.32~1.00)^[90]。CPAP 治疗利于神经功能的恢复, 小样本随机试验结果表明只有 CPAP 依从性高的患者才有显著获益^[83, 86, 88]。对卒中患者早期进行 CPAP 治疗是否能够降低卒中后严重不良结局的风险仍然存在争议, 可能会降低缺血性卒中合并中重度睡眠呼吸障碍的卒中复发和死亡风险^[91-92], 但研究大多评价的是短期终点, 缺乏长期随访数据, 尚需进一步研究。目前, 有 3 项验证正压通气治疗 OSA 对卒中结局影响的干预性研究正在开展, 包括 Sleep SMART (Sleep for Stroke Management and Recovery Trial)、RISE-UP (Recovery in Stroke Using PAP) 和 ASAP (Addressing Sleep Apnea Post Stroke/TIA) 试验, 希望能够为临床决策提供更多证据。

推荐意见: (1) 对于缺血性卒中/TIA 患者, 根据病情需要可进行临床评估协助诊断睡眠呼吸暂停 (Ⅱ级推荐, B 级证据)。 (2) 对于缺血性卒中/TIA 合并 OSA 患者, 采用正压通气治疗有助于神经功能恢复及改善 OSA 相关症状 (Ⅱ级推荐, B 级证据)。

六、高同型半胱氨酸血症

既往观察性研究结果显示, 高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 与卒中及其他血管性疾病的发生风险增高有关。但是, 干预性研究结果显示虽然补充叶酸、维生素 B₆ 以及维生素 B₁₂ 可降低缺血性卒中或 TIA 患者的血同型半胱氨酸 (total homocysteine, tHcy) 水平, 但尚无证据支持可以降低缺血性卒中或 TIA 患者不良预后的风险。维生素预防卒中 (Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP) 研究将缺血性卒中患者随机分为高剂量维生素治疗组 (叶酸 2.5 mg, 维生素 B₆ 25 mg, 维生素 B₁₂ 0.4 mg) 和低剂量维生素治疗组

(叶酸 20 μg, 维生素 B₆ 200 μg, 氰钴胺 6 μg), 结果显示, 2 年随访时高剂量组 tHcy 降低幅度比低剂量组更大, 但是两组主要终点事件 (缺血性卒中复发) 和次要终点事件 (冠心病和死亡) 发生率差异均无统计学意义^[93]。维生素预防卒中研究 (VITamins TO Prevent Stroke trial, VITATOPS) 同样发现, B 族维生素治疗不能减少卒中复发或 TIA 患者复合终点事件 (卒中、心肌梗死或血管性死亡) 风险^[94]。

进一步分析发现, 既往关于补充 B 族维生素降低 tHcy 的卒中二级预防研究在设计上存在一定局限性, 如纳入的部分患者在入组前或研究过程受到了饮食强化补充叶酸政策的干预^[93-94]。荟萃分析结果表明, 补充维生素治疗可以降低血管病患者 (包括一部分脑血管病患者) 卒中的风险, 这种作用虽小, 但是差异有统计学意义^[95]。而且, 这种作用可能受到一些因素的影响, 如参与叶酸代谢的基因多态性、基线 tHcy 水平、肾功能和补充 B 族维生素的剂量等^[95]。虽然, 1 项针对高同型半胱氨酸合并高血压患者的卒中一级预防研究发现, 在依那普利基础上加用叶酸可以降低高血压患者的首次卒中风险^[96], 但是, 在卒中二级预防方面, 补充叶酸是否可以降低新发缺血性卒中或 TIA 患者的卒中复发风险尚不明确。

推荐意见: 对近期发生缺血性卒中或 TIA 且合并 HHcy 患者, 补充叶酸、维生素 B₆ 以及维生素 B₁₂ 可降低同型半胱氨酸水平, 但尚无证据支持降低同型半胱氨酸水平能够减少卒中复发风险 (Ⅱ级推荐, B 级证据)。

七、生活方式

(一) 饮食与营养

健康膳食结构可能有助于降低卒中发生或复发风险。饮食干预降低卒中复发的二级预防研究有限, 更多的证据来自饮食与心脑血管疾病的一级预防相关研究。饮食与营养流行病学研究结果显示, 钾、水果、蔬菜、鱼类与膳食纤维摄入量增加, 或遵循地中海饮食或 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 饮食, 可降低心脑血管疾病风险。地中海饮食对心血管疾病预防作用 (Effects of Mediterranean Diet on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, PREDIMED) 研究结果显示, 相比低脂饮食对照组, 地中海饮食辅以坚果 (如核桃、榛子) 饮食干预组卒中风险相对下降 28%, 而地中海饮食辅以特级初榨橄榄油组卒中风险则相对下降 31%^[97]。



研究结果显示多进食蔬菜水果可降低卒中发生和复发风险。1项纳入中国30~79岁人群的队列研究发现,与不/很少吃新鲜水果者相比,每天食用新鲜水果的人群缺血性卒中风险降低25% ($HR=0.75$, 95% CI 0.72~0.79), 出血性卒中风险降低36% ($HR=0.64$, 95% CI 0.56~0.74), 且卒中事件发生率与新鲜水果的摄入量间存在强的对数线性剂量-反应关系^[98]。1项纳入421例中国首次缺血性卒中患者队列研究发现,每日食用水果可使患者1年卒中复发风险相对降低52.3% ($HR=0.477$, 95% CI 0.278~0.819, $P=0.007$)^[75]。

前瞻性城乡流行病学研究(Prospective Urban Rural Epidemiology, PURE)研究结果显示,较高的碳水化合物摄入(>67.7%能量)增加卒中发生风险($HR=1.21$, 95% CI 1.01~1.45)^[99]。社区动脉粥样硬化风险(Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC)队列研究结果显示,膳食碳水化合物摄入与全因死亡呈“U”形关系,50%~55%能量摄入时死亡风险最低^[100]。Hisayama研究纳入2400名年龄40~79岁日本人群,结果显示较高的总蛋白摄入量(>61.5 g/d)与较低卒中风险相关($HR=0.72$, 95% CI 0.50~1.02), 较高的植物蛋白摄入量(≥ 39.0 g/d)与较低缺血性卒中风险相关($HR=0.60$, 95% CI 0.41~0.88)^[101]。1项纳入1148117名研究对象的队列研究结果显示,较高的饱和脂肪酸摄入增加卒中患者死亡风险($HR=1.11$, 95% CI 1.07~1.15), 较高的多不饱和脂肪酸摄入减少卒中患者死亡风险($HR=0.85$, 95% CI 0.80~0.91)^[102]。研究结果显示限制反式脂肪摄入与卒中和心肌梗死减少有关(-6.2%, 95% CI -9.2%~-3.2%)^[103]。

1项纳入13项前瞻性队列研究的荟萃分析发现,较高盐摄入量与较高的卒中风险相关($RR=1.23$, 95% CI 1.06~1.43, $P=0.007$)^[104]。中国1项RCT证实,对于有卒中病史或年龄 ≥ 60 岁且患高血压的患者,与食用普通盐(100%氯化钠)组相比,食用含钾代盐(按质量计,约含70%氯化钠和30%氯化钾)组可降低卒中风险14% ($HR=0.86$, 95% CI 0.77~0.96, $P=0.006$)^[105]。

营养风险可增加卒中患者的不良预后风险^[106]。早期营养支持对存在营养风险的住院患者虚弱、功能结局及恢复影响试验(The Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes, and Recovery of malnourished medical inpatients Trial, EFFORT)结果显示,伴有营养风险的住院患

者[营养风险筛查2002(Nutritional Risk Screening 2002, NRS2002)评分 ≥ 3 分],与标准医院饮食患者相比,个体化营养支持治疗以达到蛋白质和热卡目标可使30 d临床不良复合终点事件风险降低21% ($OR=0.79$, 95% CI 0.64~0.97), 死亡风险降低35% ($OR=0.65$, 95% CI 0.47~0.91)^[107]。因此,根据卒中后营养风险分层给予营养支持治疗可能是合理的。

推荐意见:(1)缺血性卒中或TIA患者膳食种类应多样化,能量和营养的摄入应合理,增加食用全谷、豆类、水果、蔬菜和低脂奶制品,减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸的摄入(I级推荐,B级证据)。(2)缺血性卒中或TIA患者可适度降低钠和增加钾摄入量,推荐食用含钾代盐,有益于降低血压,从而降低卒中复发风险(I级推荐,B级证据)。(3)推荐对缺血性卒中或TIA患者在住院后及时进行营养状态的风险评估(II级推荐,C级证据);对有营养风险的卒中患者,制订基于个体化的营养计划,给予营养干预,并定期筛查,以减少不良预后风险(II级推荐,C级证据)。

(二)身体活动

日常身体活动缺乏及久坐是卒中的重要危险因素,规律进行身体活动并减少久坐时间可有效降低卒中风险^[108]。通过分析SAMMPRIS研究药物治疗组的227例患者3年的随访数据,发现身体活动未达标者,即无或不定定期进行适度运动(快走等) ≥ 10 min或剧烈运动(慢跑等) ≥ 20 min者,缺血性卒中复发风险是身体活动达标者的6.7倍,较多的身体活动可使复合终点事件(缺血性卒中、心肌梗死、血管性死亡)的风险降低40%^[21]。但有研究表明,长时间高强度的运动可能会增加心血管病死亡风险^[109]。

增加身体活动对于包括心脑血管疾病在内的40种以上慢性病有益,防治效果等同于甚至优于药物治疗^[110-111]。卒中存活者且适宜运动患者也可参考基于健康人群提出的运动建议(每周至少3~4次中高强度的有氧运动,每次40 min)^[112]。目前,将身体活动纳入卒中二级预防的证据大多来源于非卧床卒中或TIA患者^[113-114]。对于无法进行规律身体活动的患者,则需根据其运动耐力、康复阶段、环境与可用的社会支持及运动偏好等制订个体化运动方案^[115]。卒中亚急性期体能训练(Physical Fitness Training in Subacute Stroke, PHYS-STROKE)研究纳入了德国7个康复中心的200例亚急性期卒中患者,在标准康复治疗的基础上,随机将患者分为2组,分



别接受基于跑步机的有氧训练和放松训练,结果表明有氧训练组卒中后 3 个月内卒中复发风险较放松训练组高,因此不建议对中度(NIHSS 评分 5~12 分)卒中患者进行有氧训练^[116]。但另外 1 项涉及卒中运动项目研究的系统回顾性分析结果表明,对无法行走的卒中患者进行身体活动是安全可行的,但尚无证据显示其对卒中复发的影响^[117]。1 项预试验结果表明,在对伴有运动障碍的卒中患者进行充分的运动前筛查后,急性期后进行有氧锻炼可以改善心血管健康并降低心血管疾病风险^[118]。

此外,缺血性卒中及 TIA 患者还应避免长时间静坐。卒中后分散静坐时间试验(Breaking Up Sitting Time After Stroke, BUST-Stroke)发现,与连续 8 h 静坐相比,每静坐 30 min 站立并进行 3 min 轻度活动可使收缩压降低 3.5 mmHg (95%CI 1.7~5.4 mmHg),表明频繁、短时间的低强度体力活动可降低卒中患者的收缩压^[119]。

推荐意见:(1)由卫生保健专业人员对合并运动障碍的慢性期缺血性卒中患者进行充分的运动能力筛查,制订个体化运动方案,并进行监督(Ⅱ级推荐,B 级证据)。(2)具有活动能力的缺血性卒中或 TIA 患者,急性期后推荐进行每周至少 3~4 次、每次至少 10 min 的中等强度(如快走)或每周至少 2 次、每次至少 20 min 的有氧运动(如快走、慢跑)(Ⅰ级推荐,B 级证据);不推荐对中度(NIHSS 评分 5~12 分)亚急性缺血性卒中患者进行有氧运动训练(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

(三) 饮酒

饮酒与缺血性卒中风险具有相关性,过量饮酒使卒中风险增加^[120]。欧洲癌症和营养前瞻性调查-心血管疾病队列(European Prospective Investigation into Cancer and nutrition cohort-cardiovascular disease, EPIC-CVD)研究结果显示,在基线酒精摄入(男性 24 g/d,女性 10 g/d)的基础上,每日增加 12 g 的酒精摄入量,发生非致死性卒中和致死性卒中(均包括缺血性和出血性)的风险分别为 1.04(95%CI 1.02~1.07)和 1.05(95%CI 0.98~1.13)^[120]。Reynolds 等^[121]对 35 项饮酒相关卒中风险的观察性研究进行了荟萃分析,结果显示,与戒酒者相比,每天饮酒超过 60 g 与卒中及缺血性卒中的相对风险增加有关,分别为 1.64(95%CI 1.39~1.93)和 1.69(95%CI 1.34~2.15)。1 项基于中国男性人群的队列研究结果也显示出类似的结果,每周饮酒超过 21 标准单位,可使卒中相对风险增

加 22%^[122]。1 项纳入共 599 912 例饮酒者的 83 项前瞻性研究数据的综合分析也发现,饮酒和卒中风险呈正相关,每周饮酒量超过 100 g,可使卒中相对风险增加 14%^[123]。此外,过量饮酒(每日酒精摄入量>60 g)是轻型卒中及 TIA 患者 90 d 卒中复发的独立危险因素^[124]。

有荟萃分析结果显示,适度饮酒似乎是缺血性卒中的保护因素,男性每日饮酒少于 3 标准饮酒单位、女性每日饮酒少于 1 标准饮酒单位(1 标准饮酒单位=12 g 酒精)可显著降低缺血性卒中风险^[125]。但也有研究结果表明,适量饮酒并不能使心脑血管免受损害。纳入 32 个国家、13 447 例卒中患者及 13 472 名对照人群的 22 个国家的缺血性和出血性卒中危险因素研究发现,饮酒与卒中风险存在明确的剂量反应关系:与不饮酒或戒酒者相比,轻中度饮酒(女性≤14 标准饮酒单位/周,男性≤21 标准饮酒单位/周)也会使卒中及缺血性卒中的相对风险分别增加 14% 和 7%^[126]。

推荐意见:(1)推荐缺血性卒中或 TIA 患者戒酒或减少酒精摄入量(Ⅰ级推荐,A 级证据)。(2)对尚未戒酒者,饮酒量应适度,男性每日酒精摄入量不超过 24 g,女性减半(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

(四) 肥胖

肥胖是卒中发生的危险因素。研究结果显示,我国 18 岁及以上人群超重[身体质量指数(body mass index, BMI)≥24 kg/m²]发生率约为 30.1%,肥胖(BMI≥28 kg/m²)发生率约为 11.9%,且超重和肥胖率处于不断上升趋势^[127]。与正常体重相比,超重或肥胖可使卒中发生风险增加约 40%~70%^[128]。但 1 项 RCT 研究发现,通过强化生活方式干预,减重并未明显降低心脑血管疾病发生率^[129]。有研究结果表明,减重可明显改善高血压、高血糖、高脂血症等心脑血管疾病危险因素的水平^[130],提示减重可能使卒中复发风险降低。但目前有关减重对卒中复发影响的 RCT 研究较少,结论也存在一定争议。有观察性研究发现,肥胖是卒中后死亡或复发的保护因素^[131],该观点也被称为“肥胖悖论”。该“肥胖悖论”可能与研究人群的选择偏倚有关,也可能是脂肪组织作为内分泌器官可平衡卒中后炎症反应从而起到保护作用^[132]。总之,减重可改善卒中患者血压、血糖、血脂等水平,但对卒中复发的影响仍有待进一步研究。减重可通过调整饮食习惯、加强运动、药物及手术等多种方式实现^[133]。

推荐意见:(1)对于超重或肥胖的缺血性卒中



或 TIA 患者,减重可以改善动脉粥样硬化性心脑血管疾病的风险(I 级推荐,B 级证据)。(2)对于肥胖的缺血性卒中或 TIA 患者,推荐根据个体情况采用多种强化改变生活方式的行为策略,以实现体重达标(I 级推荐,B 级证据)。

病因诊断评估

一、病因分类

缺血性卒中的病因诊断评估对于指导科学合理的二级预防至关重要。目前应用最为广泛的缺血性卒中分型是急性卒中治疗 Org10172 试验(Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型,将缺血性卒中的病因分为:大动脉粥样硬化性、心源性栓塞、小动脉闭塞(腔隙性梗死)、其他已知病因及不明原因^[134]。之后,陆续提出了多种衍生的病因分类,如 SSS-TOAST 分型^[135]与 CCS-TOAST 分型^[136]等。但上述分型均忽视了穿支动脉粥样硬化疾病,也均未将大动脉粥样硬化所致缺血性卒中的病理生理机制进一步分类。中国缺血性卒中亚型(Chinese ischemic stroke subclassification, CISS)分型^[137]针对上述问题进行了进一步改良。CISS 分型不仅有病因诊断,还有发病机制诊断。在病因诊断中将主动脉弓粥样硬化归类到大动脉粥样硬化,使其更加符合真正的病理改变。在病因诊断中提出了穿支动脉疾病,将动脉粥样硬化病变正式引入到穿支动脉的病因诊断中。将大动脉粥样硬化性发病机制区分为能够用现代影像技术识别的载体动脉(斑块或血栓)堵塞穿支、动脉到动脉栓塞、低灌注/栓子清除下降及混合型。上述改良不仅使卒中分型更加符合临床实践,也能通过分型加深对卒中病理生理机制的理解和二级预防的指导。

推荐意见:对于缺血性卒中或 TIA 患者,推荐完善病因分型,指导制订卒中二级预防的最佳策略(I 级推荐,B 级证据)。

二、病因评估相关检查

对于缺血性卒中或 TIA 患者,推荐 CT 或 MRI 检查明确是否有梗死灶及其部位、大小与分布等特征,以协助评估病因。DWI 有助于早期发现梗死病灶,以及进一步鉴别 TIA 和轻度缺血性卒中。在症状持续时间小于 24 h 的临床诊断为 TIA 的患者中,约三分之一发现有 DWI 阳性病变^[138]。

颅内血管的评估,尤其是对与梗死相关的载

体动脉或近端动脉的评估,对明确缺血性卒中或 TIA 的病因和干预措施非常重要,检查手段包括 MRA、CTA、TCD 和颈部血管超声等。同 DSA 相比,MRA 和 CTA 也均能可靠地识别颅内动脉粥样硬化性狭窄,也有助于评估夹层、烟雾病、颈动脉蹼及其他血管病变。高分辨 MRI 可以进一步协助判定斑块内出血、夹层及血管炎等血管的管壁病变情况。严重颈动脉狭窄或不稳定斑块是造成大动脉粥样硬化性缺血性卒中或 TIA 的重要的可干预的危险因素,因此进行颈动脉狭窄及斑块的筛查是合理的。颈动脉狭窄及斑块的初筛首选无创性检查,如超声检查或 CTA、MRA,而非 DSA。颈动脉超声识别>70% 动脉狭窄的敏感度为 38.8%,特异度为 91.6%,准确性为 87.1%^[139]。荟萃分析发现,与 DSA 相比,MRA 检测 70%~99% 颈内动脉狭窄的总体敏感度为 91.2%,特异度为 88.3%,而增强 MRA 的敏感度为 94.6%,特异度为 91.9%^[140]。采用 70% 作为颈动脉重度狭窄临界值时,CTA 和 DSA 对识别重度狭窄具有较好的一致性^[141]。对于需要进行非药物干预的颈动脉狭窄患者,CTA 是最具成本效益的检查策略。

心脏的节律与结构检查是评估心源性卒中病因的主要手段,也是进一步寻找隐源性卒中潜在病因的重要手段。

心电图筛查是诊断心律失常的常用方法。荟萃分析发现,急诊室心电图检查发现卒中合并心房颤动的患者比例为 7.7%^[142]。对隐源性卒中患者,若有条件行更长时间的心脏节律监测有助于检出心房颤动等心律失常。1 项对隐源性卒中患者进行植入型心电监测仪对比常规随访的 RCT 发现,植入型心电监测仪组 6 个月内有 8.9% 的患者检测到心房颤动,而对照组仅为 1.4% ($P<0.001$)^[143]。1 项针对 55 岁以上且在 6 个月内发生过隐源性卒中或 TIA 患者的研究发现:应用事件触发记录器进行监测,30 d 内可发现 16.1% 的患者有大于 30 s 的心房颤动事件出现;而应用常规检测(包括 24 h 动态心电图监测),仅发现 3.2% 的患者有此类事件^[144]。在近期发生过卒中事件的 60 岁以上老年患者,反复多次及延长动态心电图监测(例如:在基线、3 个月及半年时均进行持续 10 d 的心电监测)可以较常规 24 h 动态心电图监测显著增加心房颤动事件的检出率(分别为 14%、5%, $P=0.002$)^[145]。

通过超声心动图、心脏 CT 与 MRI 检查评价心脏结构,有助于发现卵圆孔未闭(patent foramen



ovale, PFO)、乳头状弹性纤维瘤、黏液瘤、心内膜炎和心脏附壁血栓等心脏疾病。经胸超声心动图 (transthoracic echocardiography, TTE) 检测左心室血栓优于经食道超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE), 但 TEE 在检测左心房血栓、主动脉粥样硬化、人工瓣膜异常、自体瓣膜异常、房间隔异常和心脏肿瘤方面则优于 TTE。有研究显示, 在筛查隐源性卒中的栓子来源时, 以 TEE 检查结果为“金标准”, 心脏 CT 检查具有中等敏感度 (72%) 和高特异度 (95%)^[146]。而 1 项针对隐源性卒中连续行 TEE 和心脏 MRI 检查的单中心研究发现, 心脏 MRI 降低了 1% 的隐源性卒中诊断比例^[147]。MRI 可比常规 TTE 更敏感地发现左心室血栓, 在 1 项包括 210 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究中, MRI 发现 12.3% 的患者存在左心室血栓, 而 TTE 只发现 6.2% 的患者存在左心室血栓^[148]。

TCD 在检测右向左分流心脏结构异常方面不差于 TEE。与 TEE (“金标准”) 相比, TCD 发现 PFO 的敏感度为 96.1%, 特异度为 92.4%^[149]。对 2 项关于 50 岁以上患者 TCD 发泡试验的研究结果汇总分析发现, 右向左分流与隐源性 TIA 或非致残性卒中相关 ($OR=2.35, 95\%CI 1.42\sim3.90$)^[150]。

隐源性卒中患者还可进一步行其他卒中病因评估相关检查 (如高凝状态、感染性心内膜炎与基因异常等)。这些特殊检查的阳性率也与患者的人口学特征、既往病史、体格检查、其他检查结果、疾病状态与治疗等相关, 应根据以上信息尽可能选择有针对性的检查。例如, 1 项研究发现, 对 1 531 例缺血性卒中患者做超声心动图, 发现有感染性心内膜炎的比例仅为 1.7%, 而对于其中发病初期 C 反应蛋白大于 10 mg/L 的患者, 做超声心动图发现感染性心内膜炎的比例显著增加^[151]; 在发病前 24 h 内使用可卡因会使年轻人卒中中的风险增加 6 倍以上^[152], 故可卡因和其他药物的毒物检测应在就诊时就进行; 1 项基于人群的研究结果显示, 有 7% 的受试者检测到卒中相关的单基因异常^[153]。

血液检测有助于对卒中患者进行危险分层, 帮助识别高复发风险的患者。已证实控制血脂与血糖可降低缺血性卒中的复发风险, 故评估患者的血脂及血糖的相关指标有助于优化治疗。通过 HbA1c 测定, 有 11.5% 的急性缺血性卒中患者新诊断 2 型糖尿病, 有 36.2% 的患者新诊断糖尿病前期^[154]。在腔隙性梗死患者中, 合并慢性肾脏疾病

增加 50% 的卒中复发风险^[155]。检测凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 和活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT), 以及蛋白 C 与蛋白 S 等易栓症相关指标, 可协助筛查与急性卒中患者相关的各种凝血和出血障碍, 但需要注意检测的时机和患者合并用药的情况。

推荐意见: (1) 对于缺血性卒中和 TIA 患者, 推荐血液学检查, 包括全血细胞计数、PT、APTT、血糖、HbA1c、肌酐与血脂等, 以评估危险因素和相应治疗目标的信息 (I 级推荐, B 级证据)。 (2) 对于缺血性卒中患者, 推荐 CT 或 MRI 结构影像学检查明确梗死的部位、大小与分布等特征, 以协助病因评估 (I 级推荐, B 级证据)。 (3) 对缺血性卒中和 TIA 患者, 建议完善颅内血管评价以协助病因评估, 可选择 TCD、颈部血管超声、头 MRA 及 CTA 等检查。进行颈动脉斑块、狭窄、夹层及颈动脉蹼的筛查是合理的, 首选无创的颈动脉影像检查, 包括颈动脉超声、CTA 和 MRA (I 级推荐, B 级证据)。 (4) 对于缺血性卒中和 TIA 患者, 推荐心电图检查, 以筛查心房颤动等心律失常 (I 级推荐, B 级证据)。 (5) 对于隐源性卒中患者, 推荐进行长程心电监测, 包括便携式远程监测仪与植入型心电监测仪等方式, 以确定有无阵发性心房颤动等心律失常 (II 级推荐, B 级证据)。 (6) 对于怀疑心源性栓塞或隐源性卒中患者, 推荐进行有或无造影剂的超声心动图检查, 以评价可能的结构性心脏病 (II 级推荐, B 级证据)。 (7) 对于考虑病因可能为 PFO 的缺血性卒中或 TIA 患者, 推荐进行 TCD 发泡试验以筛查右向左分流 (II 级推荐, C 级证据)。 (8) 对于隐源性卒中患者, 推荐行凝血、感染、炎症、血管炎、肿瘤、药物滥用和遗传学等检查, 以协助进一步明确病因和危险因素, 注意应结合患者的临床特征及其他检查结果等尽可能选择有针对性的检查 (II 级推荐, C 级证据)。

二级预防治疗

一、非心源性缺血性卒中和 TIA

(一) 抗血小板药物治疗

对于非心源性缺血性卒中和 TIA 患者, 抗血小板治疗能显著降低主要心血管不良事件发生的风险, 包括非致命性卒中、非致死性心肌梗死和血管源性死亡^[156]。华法林-阿司匹林预防卒中复发研究 (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study, WARSS)



结果显示,华法林[国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 1.4~2.8]和阿司匹林(325 mg/d)在治疗非心源性卒中方面2组之间的疗效和安全性无明显差异(17.8%比16%, $HR=1.13$, 95% CI 0.92~1.38)^[157]。纳入了8项RCT的荟萃分析结果显示维生素K拮抗剂相比抗血小板治疗并没有进一步减少卒中复发,且显著增加了出血风险^[158]。目前,有多种抗血小板药物用于缺血性卒中/TIA二级预防:阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林和双嘧达莫复方制剂、西洛他唑及新一代P2Y₁₂抑制剂替格瑞洛^[159]。国际卒中试验(International Stroke Trial, IST)和中国急性卒中试验(Chinese Acute Stroke Trial, CAST)随机对照研究证实了早期使用阿司匹林较安慰剂能明显降低卒中复发^[160-161]。欧洲/澳大利亚缺血性卒中预防试验(European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial, ESPRIT)和欧洲卒中预防研究2(Second European Stroke Prevention Study, ESPS2)结果均显示,联合使用阿司匹林-双嘧达莫在预防血管事件方面比单独使用阿司匹林略有效^[162-163]。然而,PROFESS试验结果显示非心源性卒中患者长期使用阿司匹林-双嘧达莫联合治疗与单用氯吡格雷在二级预防疗效方面无显著差异^[164]。氯吡格雷相比阿司匹林预防缺血事件高危患者(Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events, CAPRIE)试验结果显示,氯吡格雷较阿司匹林显著降低了所有人群包括缺血性卒中、心肌梗死和外周动脉疾病在内的联合血管事件风险,但是在卒中患者亚组,两种药物疗效相似^[165]。替格瑞洛相比阿司匹林治疗急性缺血性卒中或TIA患者及其结局(Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes, SOCRATES)研究比较了替格瑞洛和阿司匹林单药预防TIA和缺血性卒中(NIHSS评分 ≤ 5 分)联合血管事件的有效性和安全性,结果提示相比阿司匹林,替格瑞洛不能降低90 d联合血管事件风险^[166]。基于以上证据,单药抗血小板治疗中阿司匹林和氯吡格雷的证据充分,目前是广泛推荐的抗血小板药物。

西洛他唑相比阿司匹林预防缺血性卒中复发试验(Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischemic Stroke Prevention, CASISP)^[167]和西洛他唑卒中二级预防试验2(Cilostazol for Prevention of Secondary Stroke II, CSPS2)^[168]结果表明,在亚洲缺

血性卒中和TIA人群中,与阿司匹林相比,西洛他唑在预防血管事件发生方面不劣于阿司匹林,且不增加出血风险,但西洛他唑组较阿司匹林组停药率显著增加,应用西洛他唑后头痛、头晕和心动过速等不良反应较阿司匹林使用后更常见^[168],在二级预防中的作用是否优于阿司匹林尚需要更大样本的Ⅲ期临床试验加以验证。

吲哚布芬通过可逆抑制环氧合酶-1,发挥抗血小板作用,此外还具有一定抗凝作用。1项TIA患者服用吲哚布芬(100 mg/次,2次/d)治疗的研究结果显示,经吲哚布芬治疗后1个月TIA的发生率明显降低($P<0.001$)^[169]。1项纳入19项RCT共计5304例患者的荟萃分析发现,吲哚布芬在预防卒中发生方面与阿司匹林、华法林相比差异无统计学意义。在出血、胃肠道反应及总药物不良事件发生率方面,吲哚布芬组低于阿司匹林组^[170]。对阿司匹林不能耐受的患者,可考虑使用吲哚布芬。目前正在进行的吲哚布芬对比阿司匹林治疗急性缺血性卒中研究将为吲哚布芬在缺血性卒中二级预防治疗提供循证医学证据^[171]。

对于联合抗血小板药物治疗在卒中二级预防的多个临床研究已发表。卒中和TIA快速评估预防早期复发试验(Fast Assessment of Stroke and Transient ischemic attack to prevent Early Recurrence, FASTER)^[172]将发病24 h内的TIA或轻型缺血性卒中患者,随机分为阿司匹林联合氯吡格雷组和阿司匹林单药组,比较两组90 d的卒中复发风险,结果显示早期双联抗血小板治疗有降低卒中复发绝对风险的趋势,同时未增加颅内出血风险。但该试验因病例入组过慢而停止,限于样本量过小,未能得出确定性结论。针对轻型卒中或高危TIA患者,阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板药物治疗证据主要来源于两个大型随机对照研究,氯吡格雷治疗急性非致残性缺血性脑血管病事件高危人群试验(Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events, CHANCE)^[173]和新发TIA和小卒中血小板定向抑制试验(Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke, POINT)^[174]。尽管CHANCE和POINT试验纳入的都是急性期发病的小卒中(NIHSS评分 ≤ 3 分)或高危TIA(ABCD2评分 ≥ 4 分)患者,但是2项研究的试验设计不尽相同。CHANCE研究是在我国开展的多中心RCT,纳入的是发病在24 h内轻型缺血性卒中或高危TIA患者,



氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板药物治疗(氯吡格雷首日负荷剂量 300 mg, 随后 75 mg/d, 联合阿司匹林 75 mg/d)应用 21 d 后改为单抗(氯吡格雷)治疗, 其 90 d 卒中复发的风险降低 32%, 并且不额外增加出血的风险。而在 POINT 研究中, 纳入的是发病 12 h 内轻型缺血性卒中或高危 TIA 患者, 氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗(氯吡格雷首剂负荷 600 mg, 2~90 d 为 75 mg/d, 联合阿司匹林 50~350 mg/d)持续 90 d, 其 90 d 新发联合缺血性血管事件风险降低达 25%, 但是增加了主要出血的风险(0.9% 比 0.4%, $P=0.02$)。POINT 试验二次分析结果显示双抗治疗获益最佳时程为 21 d^[175], 净获益显著超过了 90 d 持续双抗治疗效果。在 CHANCE 和 POINT 的联合分析中进一步证实阿司匹林和氯吡格雷联合治疗轻型卒中或高危 TIA 患者可以显著降低联合血管事件风险, 且该临床净获益主要发生在治疗开始的 21 d 内^[176]。

尽管卒中早期氯吡格雷和阿司匹林联合使用可以显著降低卒中复发风险, 但是由于氯吡格雷作为一前体药物, 需要经过肝脏 P450 代谢, 其中主要是经过肝酶 CYP2C19 代谢后才能发挥其抗血小板聚集作用。中国人群 CYP2C19 功能缺失等位基因发生率高达 58%, CHANCE 研究基因亚组分析结果显示携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的患者, 双抗较单抗治疗并不能显著减少卒中复发, 治疗分组与基因变异存在交互作用^[177]。由于 CYP2C19 功能缺失等位基因人群的存在, 稀释了氯吡格雷在整体人群的疗效, 这种现象在基因突变频率较高的亚洲人群中尤为明显。

新一代 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛是非前体药物, 即不受代谢酶影响, 人群抗血小板反应性一致, 降低了基因抵抗的风险。同时该药物吸收后直接起效, 在急性期治疗中能更早达到抗血小板疗效。II 期临床试验急性卒中或 TIA 患者血小板反应性(Platelet Reactivity in Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack, PRINCE)试验^[178]结果显示, 携带有 CYP2C19 功能缺失等位基因的卒中或 TIA 患者, 早期应用替格瑞洛联合阿司匹林较氯吡格雷联合阿司匹林减少了血小板高反应性。替格瑞洛和阿司匹林治疗急性卒中或 TIA 预防卒中和死亡(Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death, THALES)试验结果显示在轻中型卒中(NIHSS 评分 ≤ 5 分)或高危 TIA(ABCD₂ 评分 ≥ 6 分或

合并症状性颅内动脉狭窄)患者中, 替格瑞洛(首剂 180 mg, 此后 90 mg 2 次/d)和阿司匹林(首剂 300~325 mg, 此后 75~100 mg/d)联合应用 30 d 较单用阿司匹林减少了卒中复发事件(5% 比 6.3%, HR 0.79, 95% CI 0.68~0.93), 但是同时显著增加了严重出血风险(0.5% 比 0.1%, $P=0.001$)^[179]。尽管如此, THALES 研究事后分析结果仍显示轻中型卒中或高危 TIA 患者应用替格瑞洛联合阿司匹林治疗的临床净获益(包括缺血性卒中、脑出血、致死性出血和死亡)高于阿司匹林单药治疗的患者[5.6% 比 6.6%, 绝对风险降低 (absolute risk reduction, ARR)=0.97%], 尤其在伴有同侧颅内动脉粥样硬化狭窄($\geq 30\%$)的患者中, ARR 高达 2.76% (95% CI 0.38%~5.13%)^[180]。随后 1 项荟萃分析汇总了 FASTER、CHANCE、POINT、THALES 4 项临床试验的研究结果, 并证实无论是阿司匹林联合氯吡格雷还是阿司匹林联合替格瑞洛, 双联抗血小板治疗在降低卒中复发方面效果优于阿司匹林单药治疗^[181]。值得注意的是, 尽管上述大型临床试验入组标准略有差异(SOCRATES 和 THALES 研究使用 NIHSS 评分 ≤ 5 分作为入组标准, CHANCE 和 POINT 研究使用 NIHSS 评分 ≤ 3 分作为入组标准), 但大型队列研究数据显示, 符合上述两种入组标准的患者在真实世界中的人口学特点、临床特点、抗血小板治疗情况以及治疗结局没有明显差异^[182]。

CHANCE-2 试验是全球脑血管病领域第一个基于药物基因组指导抗血小板药物的临床试验, 旨在探索携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的轻型卒中或高危 TIA 患者, 使用替格瑞洛替代氯吡格雷的双抗治疗能否降低 90 d 的卒中复发风险^[183]。该研究采用 GMEX 快速 CYP2C19 基因分型系统, 利用口腔拭子采集标本, 将基因型检测时间缩短为 85 min, 经 CHANCE-2 试验验证是临床实践和研究中切实可行的基因快检途径^[184]。该研究结果显示对于轻型卒中或高危 TIA 且携带有 CYP2C19 功能缺失等位基因(*1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3)的患者, 替格瑞洛联合阿司匹林(替格瑞洛首日负荷剂量 180 mg, 此后 90 mg 2 次/d, 联合阿司匹林 75 mg/d, 应用 21 d 后改为单药替格瑞洛)预防卒中复发的疗效优于氯吡格雷联合阿司匹林(同 CHANCE 双抗用药方案), 90 d 内卒中复发风险相对降低 23%; 两组之间的严重出血风险类似, 但是替格瑞洛联合阿司匹林增加了任何出血的风险($HR=2.18$, 95% CI 1.66~2.85)。CHANCE-2 研究的发表具有里程碑意



义,由于约60%的亚洲人携带上述基因失活位点,因此该结果对于亚洲人群基于药物基因组学的精准卒中二级预防治疗具有重要价值。

氯吡格雷用于近期TIA/缺血性卒中高危患者抗栓治疗(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke, MATCH)试验^[185]和SPS3^[186]试验结果均显示与长期使用单抗相比,长期使用双抗并不能减少卒中复发,且显著增加了出血风险。

缺血性卒中后三联抗血小板治疗阿司匹林+氯吡格雷+双嘧达莫与标准抗血小板治疗的对比试验(Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke, TARDIS)结果显示三联抗血小板与标准抗血小板相比,并不能进一步减少90 d卒中复发,但显著增加了严重出血的风险^[187]。

推荐意见:(1)对于非心源性TIA或缺血性卒中患者,推荐给予口服抗血小板药物而非抗凝药物预防卒中及其他心血管事件的发生(I级推荐,A级证据)。(2)阿司匹林(50~325 mg)或氯吡格雷(75 mg)每日单药治疗均可以作为首选抗血小板药物。阿司匹林(25 mg)+缓释型双嘧达莫(200 mg)2次/d或西洛他唑(100 mg)2次/d,均可作为阿司匹林和氯吡格雷的替代治疗药物(II级推荐,B级证据)。(3)对发病在24 h内、非心源性轻型缺血性卒中(NIHSS评分≤3分)或高风险TIA(ABCD2评分≥4分)患者,如无药物禁忌,推荐给予氯吡格雷(75 mg)联合阿司匹林(75~100 mg)双联抗血小板治疗21 d(首次剂量给予氯吡格雷负荷剂量300 mg和阿司匹林75~300 mg),后改为单药抗血小板治疗(I级推荐,A级证据)。(4)对发病在24 h内、非心源性轻型缺血性卒中(NIHSS评分≤3分)或高风险TIA(ABCD2评分≥4分)患者,有条件的医疗机构推荐进行CYP2C19基因快检,明确是否为CYP2C19功能缺失等位基因携带者,以决定下一步的治疗决策(I级推荐,B级证据)。(5)对发病在24 h内、非心源性轻型缺血性卒中(NIHSS评分≤3分)或高风险TIA(ABCD2评分≥4分)患者,如已完成CYP2C19基因检测,且为CYP2C19功能缺失等位基因携带者,推荐给予替格瑞洛联合阿司匹林治疗21 d,此后继续使用替格瑞洛(90 mg,2次/d)单药治疗(I级推荐,A级证据)。

(二)合并有颅内、外动脉狭窄的缺血性卒中和TIA患者抗血小板药物治疗

合并有颅外、颅内动脉粥样硬化性狭窄(extracranial/intracranial atherosclerotic stenosis, ECAS/ICAS)是引起卒中复发的独立危险因素。中国缺血性卒中患者颅内动脉狭窄发生率显著高于西方人群。狭窄的严重程度是卒中复发强有力的预测因子,在合并严重颅内动脉狭窄的患者中,1年内卒中复发的风险高达18%^[188]。

在WASID试验中,华法林(目标INR 2~3)与阿司匹林(650 mg,2次/d)相比,大出血和各种原因导致死亡的风险更高,没有降低更多的主要终点事件(平均随访1.8年,两组复合血管事件均为22%) and 动脉狭窄流域缺血性卒中事件(2年发生率:阿司匹林为15%,华法林为13%)^[189]。氯吡格雷联合阿司匹林相比阿司匹林单药治疗减少急性症状性脑动脉或颈动脉狭窄患者栓塞(Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone for Reducing Embolization in Patients With Acute Symptomatic Cerebral or Carotid Artery Stenosis, CLAIR)试验和氯吡格雷和阿司匹林治疗减少症状性颈动脉狭窄栓子(Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis, CARESS)试验结果^[190-191]均提示,对于伴有颅内、外大动脉狭窄的TIA或轻型缺血性卒中患者给予短期内氯吡格雷联合阿司匹林治疗较阿司匹林单药治疗可显著减少微栓子监测信号,但未增加出血风险。

SAMMPRIS试验^[192-193]针对伴有症状性颅内动脉狭窄的TIA和缺血性卒中患者给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗持续90 d,30 d卒中或死亡发生率为5.8%,1年时为12.2%,2年时为10.1%,3年时为14.9%,低于以往的WASID研究^[189]中的发生率(在30 d和1年时卒中或死亡的发生率分别为10.7%和25%)。CHANCE试验亚组分析结果显示,对于合并有颅内动脉狭窄的缺血性卒中或TIA患者,接受21 d的氯吡格雷与阿司匹林联合治疗,与单药抗血小板治疗相比,可降低90 d卒中复发风险(11.3%比13.6%),但差异无统计学意义^[194]。THALES研究亚组分析结果也推荐对伴有病变同侧ICAS的患者采用替格瑞洛与阿司匹林联合治疗^[195];在此预设亚组分析中,病变同侧伴有颅内动脉狭窄≥30%的卒中或高危TIA患者在发病24 h内接受替格瑞洛(每日2次,1次90 mg)联合阿司匹林(每日1次,每次100 mg)治疗较阿司匹林单药治疗,能显著减少30 d内卒中复发或死亡风险(9.9%比15.2%, $P=0.016$),且不增加出血风险;在不伴有病变同侧狭



窄的患者中,替格瑞洛联合阿司匹林治疗 30 d 较阿司匹林单药治疗并不显著降低卒中或死亡风险(4.8% 比 5.4%, $P=0.23$),且会增加严重出血风险($P=0.001$)。在西洛他唑联合其他抗血小板药治疗症状性颅内动脉狭窄的小样本随机对照研究中,西洛他唑治疗症状性颅内动脉狭窄试验 1(Trial of Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis, TOSS-1)和 TOSS-2 试验结果显示,西洛他唑(200 mg/d)联合阿司匹林较阿司匹林单药或阿司匹林联合氯吡格雷治疗具有相同的安全性,但是疗效无明显差异^[196-197]。西洛他唑用于抗血小板联合治疗预防卒中复发研究(Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination, CSPS.com)结果表明,对于伴有颅内或颅外中重度狭窄或两个以上血管危险因素(年龄 ≥ 65 岁,高血压,糖尿病,慢性肾脏疾病,外周动脉病,既往有缺血性卒中病史、缺血性心脏病病史,现在吸烟史)的非急性期卒中患者,西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷较单用阿司匹林或者氯吡格雷能够减少卒中复发,且不增加任何出血的风险^[198]。但是该研究作为开放性试验,存在一定的选择偏倚;此外,患者的双抗时长并不确定,且一半的患者在半年内放弃了双抗治疗,同时因为病例入组缓慢而提前终止。因此,该试验的设计存在一定缺陷,尚需更为严谨的研究设计和方案证实西洛他唑联合抗血小板治疗在高危缺血性卒中患者的二级预防作用。在 CSPS.com 研究的亚组分析中,西洛他唑联合氯吡格雷较氯吡格雷单药显著降低了随访期间缺血性卒中复发风险,且不额外增加严重出血风险;但是西洛他唑联合阿司匹林与阿司匹林单药相比,联合抗血小板与单抗的有效性和安全性均相当^[199]。由于 CSPS.com 研究本身的设计缺陷,因此作为亚组分析的结果我们仍需谨慎对待。

针对伴有主动脉动脉粥样硬化斑块的 TIA 或缺血性卒中动脉栓塞患者,主动脉弓相关脑血管事件风险试验(Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial, ARCH)^[200]比较了阿司匹林联合氯吡格雷治疗和华法林单药治疗对联合血管事件(脑梗死、心肌梗死、血管性死亡及颅内出血)的预防作用,结果显示两组联合血管事件发生率差异无统计学意义。

推荐意见:(1)对发病在 24 h 内、非心源性轻型缺血性卒中(NIHSS 评分 ≤ 5 分)或高风险 TIA(ABCD2 评分 ≥ 4 分)患者,且伴有同侧颅内动脉轻度以上狭窄(狭窄率 $>30\%$),推荐给予阿司匹林联

合替格瑞洛(90 mg, 2 次/d),双抗治疗 30 d 后改为单药抗血小板治疗,临床医师应充分权衡该方案治疗带来的获益和出血风险(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(2)对发病 30 d 内伴有症状性颅内动脉严重狭窄(狭窄率 70%~99%)的缺血性卒中或 TIA 患者,推荐给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 90 d,此后阿司匹林或氯吡格雷单药可作为长期二级预防用药(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(3)对伴有症状性颅内或颅外动脉狭窄(狭窄率 50%~99%)或合并有两个以上危险因素的 TIA 或非急性缺血性卒中患者,推荐给予西洛他唑,联合阿司匹林或氯吡格雷个体化治疗(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(4)对于主动脉弓粥样硬化斑块引起的缺血性卒中或 TIA 患者,推荐抗血小板治疗预防卒中复发(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(5)非心源性 TIA 及缺血性卒中患者,不推荐常规长期应用阿司匹林联合氯吡格雷或三联抗血小板治疗(Ⅰ级推荐, A 级证据)。

二、心源性栓塞

(一)心房颤动

心房颤动是心源性栓塞最常见的危险因素。既往研究结果显示华法林可有效地降低合并心房颤动的卒中或 TIA 患者卒中复发、心肌梗死、血管性死亡及系统性栓塞风险^[201]。而对于存在抗凝禁忌的心房颤动患者,服用阿司匹林尽管疗效相对较弱,但较安慰剂仍显示了一定的疗效^[202]。氯吡格雷联合厄贝沙坦预防心房颤动患者血管事件的先期试验(Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events, ACTIVE-W)研究比较了华法林(INR 2.0~3.0)及氯吡格雷(75 mg/d)联合阿司匹林(75~100 mg/d)对合并至少 1 项卒中危险因素心房颤动患者的疗效,发现对于预防血管事件,抗凝治疗与氯吡格雷联合阿司匹林相比,具有显著优势^[203]。ACTIVE-A 研究证实了对不适宜使用华法林的心房颤动患者,氯吡格雷联合阿司匹林可减少主要血管事件风险,但增加了大出血风险^[204],事后分析结果显示双抗比单抗的净效益并不显著^[205]。

近年来多项国际多中心的 RCT,包括长期抗凝治疗随机评估研究(The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-LY)、评估口服的 Xa 因子抑制剂利伐沙班每日 1 次与维生素 K 拮抗剂相比对于预防心房颤动患者卒中及栓塞



事件的临床研究(Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ROCKET AF)、阿哌沙班用于减少心房颤动患者卒中及其他血栓栓塞事件研究(Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, ARISTOTLE)以及评估Xa因子抑制剂对于心房颤动患者抗凝治疗有效性研究——心肌梗死溶栓研究(Effective aNticoagulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study, ENGAGE AF-TIMI),都证实了新型口服抗凝药物(达比加群/利伐沙班/阿哌沙班及依度沙班)对于预防非瓣膜性心房颤动患者卒中及栓塞事件的有效性及安全性^[206-209]。新型口服抗凝药物为心房颤动患者血栓栓塞并发症的预防提供了新的选择,荟萃分析结果显示其可降低19%总体卒中及系统性栓塞风险,减少51%出血性卒中风险及10%总病死率^[210],且无需调整剂量及频繁监测INR值,有助于临床工作中广泛使用。值得注意的是,鉴于上述新型口服抗凝药物临床试验均排除了严重肾功能损伤的患者,因此对于此类患者新型口服抗凝药物的有效性及安全性尚不明确。近期1项回顾性队列研究探索了阿哌沙班用于依赖透析的终末期肾病患者的安全性及有效性,结果显示与华法林相比,阿哌沙班降低了大出血风险;与低剂量(2.5 mg, 2次/d)阿哌沙班及华法林相比,标准剂量的阿哌沙班(5 mg, 2次/d)降低了栓塞及死亡风险^[211]。此外,既往研究结果显示亚临床房性心动过速的患者其缺血性卒中及系统性栓塞的风险仍升高^[212],因此对无论哪种类型(阵发性/持续性/永久性)的心房颤动患者均应给予抗凝治疗。

真实国际卒中试验档案(Virtual International Stroke Trials Archive, VISTA)数据库针对1 644例合并心房颤动的缺血性卒中患者进行了分析,结果显示卒中复发和症状性颅内出血的相对风险在发病后2 d内最高,但随着时间推移而逐渐趋于稳定,但此研究未纳入新型口服抗凝药物^[213]。合并心房颤动的急性缺血性卒中患者早期复发及脑出血研究(Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation, RAF)发现发病后4~14 d启动抗凝治疗与卒中、TIA、症状性系统性栓塞、症状性颅内出血与颅内大出血事件减少相关($HR=0.53$, 95%CI

0.30~0.93),但该研究入组患者中仅有12%使用了新型口服抗凝药物^[214]。2013年欧洲心脏节律协会指南建议,抗凝时机依据病灶大小及严重程度划分:TIA后1 d启动抗凝;非致残性小面积梗死,3 d后启动抗凝;中等面积梗死在6 d后启动;大面积梗死则需2周甚至3周后开始使用^[215]。英国卒中指南推荐对于致残性缺血性卒中抗凝治疗应推迟至发病14 d后,而对于非致残性卒中可由医生依据患者个体化情况确定^[216]。综上,对伴有心房颤动的缺血性卒中或TIA患者,应根据缺血的严重程度和出血转化的风险,选择启动抗凝治疗的时机^[217]。目前数项针对卒中后新型口服抗凝药物启动时间的临床试验(TIMING, OPTIMAS, ELAN, START: NCT02961348, NCT03759938, NCT03148457, NCT03021928)正在进行中,期待研究结果为临床诊疗提供有价值的循证证据。

在针对心房颤动非药物干预的2项RCT中,对具有卒中发病风险的非瓣膜性心房颤动患者,利用Watchman封堵器进行经皮左心耳(left auricular appendage, LAA)封堵术治疗,并与华法林治疗比较,分别随访了1.5年(PREVAIL研究)^[218]和3.8年(PROTECT AF研究)^[219]的结果显示:(1)PREVAIL研究在主要疗效终点(卒中,系统性栓塞及心血管或其他死亡的复合终点)方面,未达到预设的非劣效性标准;在次要终点(随机分组7 d后卒中或系统性栓塞)方面,达到非劣效性,LAA封堵组早期安全事件发生率为2.2%,亦达到预定的安全性目标。(2)PROTECT AF研究中LAA封堵组和华法林组主要事件发生率分别为8.4%及13.9% ($RR=0.60$, 95%CI 0.41~1.05),达到非劣效和优效性的预设标准。LAA封堵组的心血管疾病病死率(3.7%)显著低于华法林组(9.0%),其全因病死率(12.3%)亦显著低于华法林组(18.0%)。

推荐意见:(1)对合并非瓣膜性心房颤动的缺血性卒中或TIA患者,无论是阵发性、持续性还是永久性心房颤动,均推荐口服抗凝药物以减少卒中复发(I级推荐,B级证据)。(2)对合并非瓣膜性心房颤动的缺血性卒中或TIA患者,推荐使用华法林或新型口服抗凝剂抗凝治疗,预防再发的血栓栓塞事件,华法林的目标剂量是维持INR在2.0~3.0(I级推荐,A级证据)。(3)合并非瓣膜性心房颤动的缺血性卒中或TIA患者,若不能接受抗凝治疗,推荐应用阿司匹林单药治疗(II级推荐,B级证据)。也可以选择阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗,



注意出血风险(Ⅱ级推荐,B级证据)。(4)对合并非瓣膜性心房颤动的缺血性卒中或TIA患者,应根据缺血的严重程度和出血转化的风险,选择启动抗凝治疗的时机。对脑梗死出血转化高风险的患者,可以推迟到发病14 d后启动抗凝治疗;出血转化低风险的患者可考虑发病后2~14 d内启动抗凝治疗来减少卒中复发风险,TIA患者可及时启动抗凝治疗以减少卒中风险(Ⅱ级推荐,C级证据)。(5)对合并非瓣膜性心房颤动的缺血性卒中或TIA患者,如果存在终身抗凝治疗禁忌证,但能耐受抗凝45 d,可以考虑进行左心耳封堵术,减少卒中复发和出血的风险(Ⅱ级推荐,B级证据)。

(二)其他心源性栓塞

1. 急性心肌梗死相关的左心室血栓形成:急性心肌梗死患者,尤其是前壁心肌梗死使心肌收缩力减弱,在心尖部容易出现血液淤滞,继而形成血栓。1项回顾性研究发现亚裔人群中,急性心肌梗死后左心室血栓患者的卒中发生率为11.8%^[220],主要发生在左心室血栓形成的第1个月,随着时间的推移,血栓发生机化,出现血栓栓塞的风险降低。1项关于前壁心肌梗死后附壁血栓研究的荟萃分析结果提示,口服华法林可相对降低86%的卒中风险,溶解68%的左心室血栓^[221]。

推荐意见:(1)对于合并左心室血栓的缺血性卒中或TIA患者,推荐使用华法林抗凝治疗至少3个月(INR范围:2.0~3.0),以降低卒中复发的风险(Ⅰ级推荐,B级证据)。(2)对于合并新的左心室血栓(<3个月)的缺血性卒中或TIA患者,使用直接口服抗凝药物治疗以降低卒中复发风险的有效性及其安全性尚不确定(Ⅱ级推荐,C级证据)。(3)对于急性前壁心肌梗死伴左心室射血分数降低(<50%)但无左心室血栓证据的缺血性卒中或TIA患者,推荐至少3个月的口服抗凝药物治疗以降低心源性卒中复发的风险(Ⅱ级推荐,C级证据)。

2. 心脏瓣膜病:心脏瓣膜病(二尖瓣狭窄、反流与脱垂、二尖瓣环钙化、主动脉瓣病变及生物或机械心脏瓣膜)也能增加心源性栓塞导致的脑血管病事件。心脏病瓣膜病的抗栓治疗可有助于减少血栓形成,但需要评估其可能增加的出血风险^[222-223]。荟萃分析结果显示接受机械瓣膜植入的患者在抗凝的基础上加用抗血小板药物可进一步减少系统性栓塞及死亡风险^[224]。心脏瓣膜病导致的心源性栓塞型缺血性卒中患者应尽早心血管病科和神经科多学科诊治。

推荐意见:(1)对合并瓣膜性心房颤动患者(即中重度二尖瓣狭窄或机械心脏瓣膜病合并心房颤动)的缺血性卒中或TIA患者,推荐使用华法林抗凝治疗以降低卒中风险(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)对合并主动脉瓣或非风湿性二尖瓣病变(如二尖瓣环钙化或二尖瓣脱垂)的缺血性卒中或TIA患者,如果没有心房颤动或其他抗凝指征,推荐抗血小板治疗以降低卒中复发风险(Ⅱ级推荐,B级证据)。(3)对于植入生物瓣膜的缺血性卒中或TIA患者,没有心房颤动及其他抗凝指征,瓣膜置换术后推荐华法林抗凝3~6个月,然后长期使用阿司匹林抗血小板治疗(Ⅰ级推荐,C级证据)。(4)对于接受机械瓣置换的患者,如果瓣膜置换前有过缺血性卒中或TIA病史,且出血风险低,推荐在华法林抗凝的基础上加用阿司匹林(Ⅱ级推荐,B级证据)。

3. 心脏肿瘤:原发性心脏肿瘤罕见,尸检报告提示其发病率约为0.02%,最常见的原发性心脏肿瘤类型是黏液瘤和纤维弹力瘤^[225]。心脏肿瘤可以导致卒中的风险增加,位于左心系统心脏肿瘤可以引起栓塞性卒中。目前1项单中心研究结果显示,心脏肿瘤的患者总体栓塞发生率为25%^[226]。目前还没有关于合并心脏肿瘤的缺血性卒中或TIA患者治疗的RCT。在1项单中心研究中,手术切除乳头状纤维弹力瘤可以降低发生卒中的风险^[227]。

推荐意见:在缺血性卒中或TIA患者中,如果发现位于左心系统的心脏肿瘤,手术切除肿瘤有助于降低卒中复发的风险(Ⅱ级推荐,C级证据)。

三、症状性大动脉粥样硬化性缺血性卒中/TIA的非药物治疗

(一)颈动脉颅外段狭窄

目前,颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)和颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS)是症状性颈动脉狭窄除药物治疗外的主要治疗手段。

北美症状性颈动脉内膜切除术研究(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)^[228]、欧洲颈动脉手术试验(European Carotid Surgery Trial, ECST)^[229]以及退伍军人合作研究项目(Veterans Affairs Cooperative Study Program)^[230]3项研究结果显示,对重度颈动脉狭窄(狭窄率70%~99%)患者,CEA联合药物治疗在预防致残性卒中复发或死亡风险方面优于单纯药物治疗,而对中度颈动脉狭窄(狭窄率50%~69%)患者,可权衡手术利弊后考虑施行CEA;对于轻度颈

动脉狭窄(狭窄率<50%)的患者,手术风险大于获益。长期随访结果同样显示 CEA 对于症状性颈动脉狭窄的优势。NASCET 研究 5 年随访结果显示对于重度狭窄患者,CEA 组靶血管供血区卒中发生率为 13%,明显低于药物治疗组的 28%;对中度狭窄患者,5 年随访结果也显示出相同的结果,CEA 组靶血管供血区卒中发生率为 15.7%,明显低于药物治疗组的 22.2%($P=0.045$)^[231]。ECST 研究 3 年随访结果显示对于症状性颈动脉狭窄患者,CEA 组卒中或死亡发生率明显低于药物治疗组(12% 比 22%)^[232]。而对于颈内动脉颅外段次全闭塞(>99%)或闭塞的患者,上述 3 项研究结果的荟萃分析结果显示,CEA 远期疗效不佳^[233]。

CAS 是治疗颈动脉颅外段狭窄的另一种重要治疗方法。在颈动脉狭窄卒中二级预防研究中,将 CAS 与 CEA 进行了多项对比研究,目前以颈动脉血管重建动脉内膜剥脱术与支架术对比研究(Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial, CREST)为代表的几项大型研究结果证实,围术期 30 d 内任何卒中和术后同侧卒中发生率 CAS 组(5.5%)稍高于 CEA 组(3.2%),但 CEA 组心肌梗死的发生率(2.3%)高于 CAS 组(1.0%),但两者差异均无统计学意义,中长期的随访结果显示两组的卒中发生率也无明显差异^[234-238]。然而近期在综合了 4 项 RCT 试验的颈动脉支架试验协作研究(Carotid Stenting Trialists Collaboration)发现,在 70 岁以上的患者中,CEA 在减少围手术期卒中风险方面显著优于 CAS^[239]。因此,在选择手术方案时应考虑患者的年龄。在内膜剥脱术高风险患者行远端保护的颈动脉支架成形术(Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, SAPHIRE)试验中,证实对行 CEA 具有较高解剖或生理风险的患者进行 CAS 手术在减少术后 30 d 内卒中发生率及围手术期并发症发生率方面是可行的^[234]。CEA 和 CAS 关系不是相互排斥,而是相互补充。

在治疗时机方面,颈动脉颅外段狭窄患者卒中复发多发生于首次缺血事件后 2 周内。对 NASCET 及 ECST 研究结果的进一步分析发现,对急性轻型卒中或 TIA 患者发病后 2 周内早期施行 CEA 能够显著降低发病 30 d 内的卒中风险及病死率^[240],因此,如无手术禁忌,应尽早施行 CEA。但目前对于紧急 CEA 的安全性尚无定论,大多数研究结果表明对经选择的进展性卒中或 TIA 患者行紧急 CEA

手术的风险在可接受范围内,可减少卒中复发^[241-242]。

此外,手术技术水平是围手术期卒中事件发生的重要因素,现有的大样本研究报道围术期死亡和卒中复发率约为 6%^[243]。考虑到麻醉及围术期管理水平的提高,建议由围手术期死亡和卒中复发风险<6%的医疗中心及术者开展 CEA^[244]。

在颈动脉闭塞手术研究(Carotid Occlusion Surgery Study, COSS)中,30 d 内卒中和死亡及 2 年内同侧卒中的联合终点事件在搭桥手术组和药物治疗组分别为 21.0% 和 22.7%,两组差异无统计学意义,不支持对近期有颈动脉闭塞症状的患者进行颅内外血管搭桥手术^[245]。

推荐意见:(1)对于近期发生 TIA 或 6 个月内发生缺血性卒中合并同侧颈动脉颅外段严重狭窄(70%~99%)的患者,如果预期围手术期死亡和卒中复发风险<6%,推荐进行 CEA 或 CAS 治疗(I 级推荐, A 级证据)。可依据患者个体化情况选择 CEA 或 CAS 术式(II 级推荐, B 级证据)。(2)对于近期发生 TIA 或 6 个月内发生缺血性卒中合并同侧颈动脉颅外段中度狭窄(50%~69%)的患者,如果预期围手术期死亡和卒中复发风险<6%,推荐进行 CEA 或 CAS 治疗(I 级推荐, B 级证据)。可依据患者个体化情况选择 CEA 或 CAS 术式(II 级推荐, B 级证据)。(3)当颈动脉颅外段狭窄率<50%时,不推荐行 CEA 或 CAS 治疗(I 级推荐, A 级证据)。(4)对于年龄≥70 岁的缺血性卒中或 TIA 患者,考虑进行颈动脉重建术时,总体 CAS 风险高于 CEA,可个体化选择术式(II 级推荐, B 级证据)。(5)对于症状性严重颈动脉颅外段狭窄患者(≥70%)且 CEA 高危患者(如放射性狭窄或 CEA 术后再狭窄),推荐行 CAS 治疗(II 级推荐, C 级证据)。(6)对于症状性颈内动脉狭窄患者,当无创影像学检查显示颈内动脉狭窄率≥70%或 DSA 检查狭窄>50%且预期围手术期卒中或死亡的风险<6%,如介入手术并发症发生风险较低,尤其是有严重心血管疾病合并症患者,可考虑行 CAS 治疗(II 级推荐, B 级证据)。(7)当轻型缺血性卒中或 TIA 患者有行 CEA 或 CAS 的治疗指征时,如果无早期再通禁忌证,可在 2 周内进行手术(II 级推荐, B 级证据)。对于计划在卒中后 1 周内进行血运重建的患者, CAS 风险高于 CEA,可个体化选择术式(II 级推荐, B 级证据)。(8)对近期(120 d 内)颈动脉动脉粥样硬化性狭窄或闭塞导致 TIA 或同侧缺血性



卒中的患者,不推荐颅外颅内搭桥手术(I级推荐,B级证据)。

(二) 颅外椎动脉狭窄

颅外椎动脉狭窄引起的缺血性卒中占后循环卒中的10%,血运重建主要包括外科手术和经皮腔内介入治疗^[246],目前缺乏比较两种方法的RCT。随着血管内治疗技术的蓬勃发展,手术治疗现在已被血管内治疗所取代,颅外椎动脉狭窄的介入治疗主要包括球囊成形和支架置入术,支架置入术较单纯球囊成形术能减少血管夹层和急性闭塞的发生率。1项包含27项颅外椎动脉狭窄干预的荟萃分析结果提示,993例患者行血管内治疗,术后30d内卒中发生率为1.1%,TIA发生率为0.8%^[247]。另外1项颅外椎动脉狭窄血管内治疗的荟萃分析,共纳入42项相关研究,1099例颅外椎动脉狭窄患者中84例接受球囊成形治疗,1015例接受支架治疗,血管内治疗的围手术期TIA和卒中发生率分别为1.5%和0.5%,30d卒中和死亡联合终点发生率为1.1%,病死率为0.5%^[231]。椎动脉支架术试验(Vertebral Artery Stenting Trial, VAST)^[248]和椎动脉缺血支架术试验(Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial, VIST)^[249]结果均未显示支架置入术优于最佳药物治疗;对于纳入两个研究的联合分析也未显示支架置入术的获益^[250]。目前仍然没有相关RCT证实血管内治疗优于规范的药物治疗。

推荐意见:对症状性颅外椎动脉粥样硬化狭窄(50%~99%)患者,内科药物治疗无效时,可选择支架置入术作为内科药物治疗辅助技术手段,但支架置入的有效性仍未充分证实(Ⅱ级推荐,C级证据)。

(三) 锁骨下动脉狭窄和头臂干狭窄

动脉粥样硬化多累及锁骨下动脉和头臂干,狭窄时可引起患侧上肢缺血或锁骨下动脉盗血综合征等。头臂干狭窄严重时除上述症状外,还可引起右侧颈动脉系统缺血表现。有症状的患者可考虑血管内治疗或外科手术进行血运重建。血管内治疗包括球囊成形术、支架置入术、旋切/旋磨术等。球囊成形联合支架置入是最常见的血管内治疗方式,术后再狭窄率低于单纯球囊成形术。外科手术策略包括:颈-锁骨下动脉搭桥术、腋-腋动脉搭桥术、颈-腋动脉搭桥术等,其中颈-锁骨下动脉搭桥术最常见。外科手术的不同术式远期再通率有差异,术后10年再通率达88%~95%^[251-253]。虽然外科手术较血管内治疗远期再通率(78.1%~84.5%)相

对较高^[252-254],但外科手术治疗创伤大且需要全身麻醉,目前多用于手术中低危、血管内治疗失败的患者^[251, 255]。但目前缺乏RCT对上述血管内治疗或外科手术血运重建方法进行比较。

推荐意见:(1)当症状性锁骨下动脉狭窄(50%~99%)或闭塞引起后循环缺血症状的缺血性卒中或TIA患者标准内科药物治疗无效时,且无手术禁忌证,推荐支架置入术或外科手术治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。(2)颈总动脉或者头臂干狭窄(50%~99%)导致缺血性卒中或TIA患者,内科治疗无效时,且无手术禁忌证,可行支架置入术或外科手术治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。

(四) 颅内动脉狭窄

颅内动脉粥样硬化是最常见的卒中病因之一,且与高卒中复发风险相关。责任血管狭窄≥70%的患者1年内卒中复发风险高达18%^[188]。尤其低灌注与侧支循环代偿不良的患者,即使给予最佳内科治疗,其卒中复发的风险仍然很高。目前临床与研究的热点聚焦于如何识别高危的ICAS患者以及降低卒中复发的科学方法。

针对颅内动脉重度狭窄(70%~99%)且近期发生卒中或TIA的患者,3项RCT比较了血管内成形与最佳内科治疗对患者临床结局的影响。SAMMPRIS试验($n=451$)使用的是Wingspan支架系统^[193],球囊扩张式支架治疗缺血性卒中研究(Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy, VISSIT; $n=112$)使用的是Pharos支架系统^[256],另外1项在中国开展的单中心RCT试验($n=70$)使用Wingspan或者Coroflex支架系统^[257]。3项RCT的药物治疗方法相似,包括阿司匹林联合氯吡格雷抗栓90d,后调整为阿司匹林单抗,同时积极控制危险因素。3项试验结果均显示血管内治疗组30d的脑血管事件发生率及病死率高于内科治疗组^[193, 256-257]。SAMMPRIS试验的析因分析虽未能找到可从血管内治疗中获益的亚组,但是为未来进行的ICAS血管内治疗研究识别出了一些潜在的高危特征的患者,例如伴有脑小血管病、靶血管供血区陈旧性梗死灶与认知功能障碍等因素,血管内治疗风险较高^[258]。另外2项比较后循环颅内、外狭窄血管内治疗和内科药物治疗对患者临床结局影响的RCT(VAST和VIST)也未能得出ICAS患者血管内治疗可获益的结论^[248-249]。

为了筛选潜在的适宜血管内治疗的颅内动脉狭窄患者,美国FDA针对Wingspan支架治疗症状



性颅内动脉狭窄患者的安全性开展了其上市后监察试验——WEAVE 试验(Wingspan Stent System Post Market Surveillance)^[259],结果围手术期并发症远低于预期(2.6%比4%),表明对于经验丰富的医师合理把握患者适应证能够降低 Wingspan 支架的相关并发症,相较于药物治疗同样安全。2021 年公布该监察试验术后 1 年的血管事件和神经功能结果——WOVEN 试验(Wingspan One-year Vascular Imaging Events, and Neurologic Outcomes)结果显示,Wingspan 支架术后 1 年卒中和病死率低于 SAMMPRIS 试验中的积极药物治疗组(8.5%比12.2%)^[260]。

2022 年 1 项比较颅内药物洗脱支架和金属裸支架治疗颅内动脉狭窄安全性和有效性的前瞻性、多中心、随机对照优效性研究结果显示,术后 30 d 内两组卒中或死亡发生率差异无统计学意义[10(7.6%)比 7(5.3%), $P=0.46$],术后 31 d 至 1 年内缺血性卒中发生率药物支架组明显低于金属裸支架组[1(0.8%)比 32(6.9%), $P=0.03$],1 年内支架内再狭窄发生率药物洗脱支架组显著低于金属裸支架组[10(9.5%)比 32(30.2%), $P<0.01$]^[261]。该研究为颅内动脉狭窄血管内治疗的支架选择提供了新的证据,也需要进一步的研究证实。

目前尚没有比较症状性中度颅内动脉狭窄(50%~69%)患者接受血管内治疗与内科药物治疗对临床结局影响的 RCT。中度颅内动脉狭窄患者标准内科药物治疗发生卒中的风险较低,且围手术期风险并不随狭窄程度而变化。由于针对重度狭窄患者 RCT 尚未证实血管内治疗的显著获益,因此对于中度患者也暂不支持血管内治疗。

1 项多中心 RCT 纳入 1 377 例近期轻型卒中或 TIA 患者,比较颅内外动脉搭桥术和药物治疗对狭窄率 $\geq 70\%$ 的大脑中动脉($n=109$)或颈内动脉($n=149$)患者临床结局的影响,平均随访 55.8 个月,结果显示与药物治疗组相比,颅内外动脉搭桥术组患者致命和非致命性卒中发生的比例更高且更早^[262]。

推荐意见:(1)对症状性颅内动脉粥样硬化性重度狭窄(70%~99%)患者,球囊成形术或支架置入术不应作为该类患者的初始治疗方案,即使患者在卒中或 TIA 发作时已服用抗血小板药物(I 级推荐,A 级证据)。(2)对症状性颅内动脉粥样硬化性重度狭窄(70%~99%)患者,接受阿司匹林联合氯吡格雷治疗,严格控制收缩压 <140 mmHg 以及强化

他汀治疗后,症状仍有进展或卒中再发,球囊成形术或支架成形术作为内科药物治疗的辅助手段有效性尚不明确(II 级推荐,B 级证据);经严格和谨慎评估后可考虑给予球囊成形术或支架成形术(II 级推荐,B 级证据)。药物支架与裸支架相比可能会降低远期支架内再狭窄及卒中事件发生风险(II 级推荐,B 级证据)。(3)对症状性颅内动脉粥样硬化性中度狭窄(50%~69%)患者,与内科药物治疗相比,球囊成形术或支架成形术存在较高的致残与致死风险,不支持血管内治疗(I 级推荐,B 级证据)。(4)对于 ICAS(50%~99%)或闭塞而引起卒中或 TIA 的患者,不推荐进行颅内外血管搭桥手术(I 级推荐,B 级证据)。

四、其他病因

(一)卵圆孔未闭

约 1/4 的成年人存在 PFO,与中青年人的隐源性卒中密切相关^[159]。2013 年发表了比较 PFO 封堵与抗血小板或抗凝药物治疗预防缺血性卒中复发疗效的 3 项 RCT:卒中或 TIA 患者封堵 PFO 预防反常栓塞试验(Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence, CLOSURE I)^[263]、PFO 与隐源性栓塞试验(Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism, PC)^[264]和 PFO 封堵或药物治疗预防卒中复发试验(Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy After Stroke, RESPECT)^[265]。其中 CLOSURE I 与 PC 试验结果并未显示 PFO 封堵获益优于药物治疗,但 RESPECT 试验的亚组分析结果显示,PFO 伴有房间隔瘤($HR=0.19$, 95%CI 0.04~0.87, $P=0.02$)或大量右向左分流者($HR=0.18$, 95%CI 0.04~0.81, $P=0.01$),PFO 封堵的获益明显。2017 年发表的 PFO 封堵或抗凝治疗或抗血小板治疗预防卒中复发试验(Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence, CLOSE; $HR=0.03$, 95%CI 0~0.26, $P<0.001$)^[266]、卒中患者 GORE® 封堵 PFO 预防卒中复发试验(GORE® Septal Occluder Device for Patent Foramen Ovale Closure in Stroke Patients, Gore REDUCE; $HR=0.23$, 95%CI 0.09~0.62, $P=0.002$)^[267]和 RESPECT 的远期随访(中位数 5.9 年)结果($HR=0.55$, 95%CI 0.31~0.99, $P=0.046$)^[268],均显示了在预防卒中复发方面,PFO 封堵的临床获益显著优于药物治疗。2018 年公布的伴高危 PFO 的隐源性卒中



患者封堵治疗对比药物治疗试验(Device Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke Patients With High-Risk Patent Foramen Ovale, DEFENSE-PFO)也进一步证实,对于具有高危解剖特征的PFO,包括房间隔瘤或大量右向左分流,PFO封堵优于单纯抗血小板药物治疗(0比12.9%, $P=0.013$)^[269]。荟萃分析结果表明,经导管封堵131例PFO患者可在1年内预防1例缺血性卒中复发;经导管封堵13例PFO可在10年内预防1例缺血性卒中复发,年轻患者获益更多^[270]。学者提出了PFO相关卒中(PFO-associated stroke)的概念,对于年龄在18~60岁的非腔隙性缺血性卒中、没有其他明确的卒中病因、同时合并高危解剖特征的PFO(房间隔瘤或大量右向左分流)患者,经导管封堵PFO是合理的^[159, 266-269]。在年龄≤60岁的患者,PFO封堵的围术期并发症(包括心房颤动)的发生率约为4.9%。对于年龄>60岁的患者,PFO封堵是否获益的RCT数据极为有限^[268],并且随着年龄的增长,PFO封堵的围术期并发症发生率也越高(10.9%)。

此外,在降低卒中复发方面,对于PFO伴有病因不明的非腔隙性缺血性卒中患者,抗凝治疗(华法林及新型口服抗凝药)和抗血小板治疗(阿司匹林)同等有效($HR=0.73$, 95%CI 0.45~1.17)^[271]。对于PFO伴有深静脉血栓或肺栓塞的非腔隙性缺血性卒中患者,抗凝治疗优于抗血小板治疗。如存在抗凝禁忌,可以考虑放置下腔静脉滤器^[223]。

推荐意见:(1)对伴有PFO的病因不明的缺血性卒中患者,应进行恰当而全面的评估,以排除其他机制导致的卒中。全面评估后若认为PFO与缺血性卒中可能存在因果关系,推荐应由患者、神经科与心脏科医师共同决策PFO封堵或药物治疗(I级推荐,C级证据)。(2)对于18~60岁伴有PFO经全面评估仍病因不明的缺血性卒中患者,如PFO具有高危解剖特征(房间隔瘤或大量右向左分流),选择经导管封堵PFO以预防卒中复发是合理的(II级推荐,B级证据)。(3)对于18~60岁伴有PFO经全面评估仍病因不明的缺血性卒中患者,如PFO不具有高危解剖特征,与单独抗血小板治疗相比,经导管封堵PFO对预防卒中复发的获益尚不明确,不推荐常规进行经导管封堵PFO(II级推荐,C级证据)。(4)对于18~60岁伴有PFO经全面评估仍病因不明的缺血性卒中患者,经导管封堵PFO与华法林相比,预防卒中复发的获益尚不明确(II级推荐,C级证据)。(5)对不适宜经导管封堵PFO的患者,根据

患者个体情况选择抗血小板药物如阿司匹林或抗凝药物(包括华法林及新型口服抗凝药;II级推荐,C级证据)。对于合并深静脉血栓或肺栓塞的患者,推荐抗凝药物治疗(I级推荐,A级证据)。

(二)动脉夹层

自发性颈内动脉夹层的年发病率为(2.5~3.0)/10万,自发性椎动脉夹层的年发病率为(1.0~1.5)/10万^[272]。颅外颈动脉或椎动脉夹层可能由于外伤引起或无诱因自发形成,约占缺血性卒中病因构成的1%~2%^[272]。约15%的青年卒中是由颈动脉夹层引起。血管外膜夹层多导致动脉瘤样改变,内膜夹层多导致血管狭窄。颅外动脉夹层造成缺血性卒中最常见的机制是腔内血栓形成导致的动脉到动脉栓塞。基于这一机制,使用抗栓药物来预防卒中事件是合理的。颈动脉夹层卒中研究(Cervical Artery Dissection in Stroke Study, CADISS)纳入了250例发病7 d内的症状性颈动脉或椎动脉夹层患者,随机给予抗血小板或抗凝治疗3个月,结果显示经过两种抗栓治疗,两组患者主要终点事件(3个月同侧卒中复发或死亡)的发生率(2%比1%, $OR=0.34$, 95%CI 0.006~4.23, $P=0.63$)差异无统计学意义^[273]。该研究继续完成1年随访,抗血小板治疗组与抗凝治疗组同侧卒中或死亡的发生率分别为3.2%和1.6% ($OR=0.56$, 95%CI 0.10~3.21),差异亦无统计学意义^[274]。另外1项采用非劣效设计的小样本随机对照研究,颈动脉夹层抗栓治疗与生物标志物试验(Biomarkers and antithrombotic TREATment in Cervical Artery Dissection trial, TREAT-CAD)结果显示对于症状性颈部夹层的患者,阿司匹林单药治疗3个月(300 mg/d)没有非劣于华法林(23.1%比14.6%, $P=0.55$)^[275]。CADISS和TREAT-CAD研究试验设计和纳入标准相似,但CADISS试验中抗血小板治疗组有43.7%的患者接受了阿司匹林和氯吡格雷或者阿司匹林和双嘧达莫的双联抗血小板治疗,TREAT-CAD研究中入组患者全部接受阿司匹林单药治疗,而动脉夹层双联抗血小板与单药治疗的疗效差异有待进一步研究^[276]。若抗栓治疗仍出现卒中事件,血管内治疗可作为另一治疗方案。尽管大多数夹层有自愈倾向,但仍有一部分患者会出现疾病进展和并发症包括假性动脉瘤形成等。

与颅外段颈动脉或椎动脉夹层相比,颅内动脉有相对好的内弹力膜,但中层弹力纤维缺乏、无外弹力层、外膜组织少,因此颅内动脉夹层可能伴发



蛛网膜下腔出血^[277]。1项单中心、小样本的回顾性研究结果显示,未合并蛛网膜下腔出血的颅内动脉夹层的患者抗凝治疗似乎是安全的^[278]。但是考虑到颅内动脉夹层的蛛网膜下腔出血风险,以及阿司匹林抗血小板治疗出血风险低于抗凝治疗,因此对颅内动脉夹层患者给予阿司匹林似乎更为安全合理。如果阿司匹林治疗后卒中复发,可以考虑双联抗血小板或抗凝治疗^[279-280]。然而,关于颅内动脉夹层患者抗栓治疗缺乏高质量RCT,因此临床治疗应谨慎选择,注意监测出血风险。

推荐意见:(1)对颅外颈动脉或椎动脉夹层导致缺血性卒中或TIA患者,抗栓治疗至少3~6个月以预防卒中复发或TIA(I级推荐,C级证据)。(2)对发病3个月内的颅外颈动脉或椎动脉夹层导致的缺血性卒中或TIA患者,使用抗血小板药物或华法林预防卒中或TIA复发是合理的(II级推荐,B级证据)。(3)对颅外颈动脉或椎动脉夹层导致的缺血性卒中或TIA患者,使用最佳药物治疗但仍出现明确的卒中复发事件时,可考虑支架植入术(II级推荐,C级证据)。(4)对颅内动脉夹层导致的缺血性卒中或TIA患者,推荐使用抗血小板药物治疗,但需注意监测出血风险(II级推荐,C级证据)。

(三)肌纤维发育不良(fibromuscular dysplasia, FMD)

FMD最常累及肾动脉、颈动脉颅外段和椎动脉,可导致动脉狭窄、迂曲、形成动脉瘤或夹层,目前认为脑动脉与肾动脉FMD发病率相当^[281],约80%~90%为女性^[282-283]。脑血管FMD多无症状,TIA或缺血性卒中多发生在形成动脉夹层时^[284]。在美国注册研究中约有9.8%的患者发生缺血性卒中,13.4%的患者发生TIA^[285]。FMD的最佳药物治疗和介入治疗尚不明确,使用抗血小板治疗作为二级预防的推荐建议是基于目前的临床实践和专家意见^[281, 286],他汀类药物不作为常规使用^[287]。对无症状FMD患者不推荐血管内治疗,在使用最佳药物治疗后仍出现卒中复发的患者可考虑血管内治疗^[288-289]。FMD继发动脉夹层和颅内动脉瘤的处理与一般人群一致^[281]。

推荐意见:(1)对于仅伴有FMD而无其他病因的缺血性卒中或TIA患者,推荐抗血小板治疗、控制血压和改善生活方式以预防卒中复发(I级推荐,C级证据)。在使用标准内科药物治疗仍出现卒中复发的患者,使用颈动脉血管成形术可能对预防缺血性卒中有效(II级推荐,C级证据)。(2)对于

FMD伴发动脉夹层引起的缺血性卒中或TIA患者,可采用抗栓治疗(II级推荐,C级证据)。

(四)烟雾病

烟雾病发病年龄呈双峰型分布,在儿童期(5岁左右,多为缺血型)和成年期(40岁左右,出血型和缺血型)达到高峰。传统认为女性发病率高于男性,然而近年来随着血管成像等神经影像技术的广泛应用,新诊断烟雾病的患者有所增加,男性烟雾病的患病率与女性持平或略高于女性,约10%的患者有家族史。登记研究结果显示,在首次发作中,TIA占44%,缺血性卒中占17%,出血性卒中占19%^[290]。青少年患者以缺血型表现多见,出血型所占比例随年龄增长而增高。

烟雾病患者发生缺血性卒中或TIA时,可考虑颅内外血管搭桥手术治疗。多项研究结果显示,直接或间接血管搭桥手术可以减少卒中的复发风险,提高生活能力,改善长期预后^[291-294]。关于最佳手术选择是颞浅动脉到大脑中动脉直接搭桥,还是间接搭桥,如颞浅动脉硬脑膜贴敷术或脑颞肌贴敷术,存在争议。对220例成人缺血性烟雾病患者搭桥分析结果表明,直接搭桥手术在预防卒中复发方面优于间接旁路术。另有1项荟萃分析和1项回顾性多中心系列研究报告称,直接和间接搭桥手术之间没有差异,对不能接受手术治疗的缺血型烟雾病患者,建议口服抗血小板治疗^[295-296]。

推荐意见:(1)烟雾病患者发生缺血性卒中或TIA时,推荐对卒中的危险因素进行有效管理,进行个体化评估从而选择合适的颅内外血管搭桥手术时机和方式(II级推荐,B级证据)。(2)推荐口服阿司匹林抗血小板治疗降低卒中复发风险,当无法耐受阿司匹林或效果较差时,可以选择氯吡格雷或其他噻吩并吡啶类药物。长期服用抗血小板药物或服用两种及以上抗血小板药物存在增加出血风险(II级推荐,C级证据)。

(五)颈动脉蹼(carotid web)

颈动脉蹼被认为是FMD的一种变异形式,从颈动脉后壁突出,并延伸至动脉腔内的薄膜样片状物,后来的研究发现也可见于颈动脉前壁、侧壁,且这种蹼结构可发生在颈动脉以外的血管,如椎动脉、锁骨下动脉。有研究结果提示,颈动脉蹼可能为不明原因卒中的危险因素之一。颈动脉蹼相关卒中或TIA的复发率较高,在24%~56%^[297-301]。1项包含158例颈动脉蹼患者的荟萃分析结果表明,56%应用药物治疗的患者出现卒中再发,最终72%

患者采用血管成形治疗(颈动脉支架或颈动脉内膜剥脱),这些患者未再出现卒中再发^[301]。1项包含24例由颈动脉粥样硬化引起卒中/TIA的前瞻性研究,有7例出现卒中复发(包括2例双联抗血小板治疗,3例单药抗血小板治疗,1例溶栓治疗24 h内,1例未抗栓治疗),而16例支架治疗的患者,未出现卒中复发^[298]。

推荐意见:对于仅伴有颈动脉粥样硬化而无其他病因的缺血性卒中或TIA患者,可给予口服抗血小板治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。对使用标准内科药物治疗后仍出现卒中复发者,可以考虑支架置入术或颈动脉内膜剥脱术(Ⅱ级推荐,C级证据)。

(六)血管炎

卒中人群中血管炎病因占比很低。1项单中心青年卒中病因分析研究指出,青年卒中病因中,血管炎约占2%^[302]。在老年人群中,因动脉粥样硬化危险因素增加,血管炎所占比例更小。该病根据受累动脉的大小分为小血管炎、中血管炎、大血管炎等,根据病因分为自身免疫性、感染性和肿瘤性血管炎^[159]。

高分辨核磁共振黑血序列可以检测颅内血管壁结构,即颅内血管壁磁共振成像(vessel wall MRI, VW-MRI)技术可用于血管炎的诊断及疗效监测。在早期活动性颅内血管炎患者中,VW-MRI可见血管壁环形增厚及壁内强化。该检查对巨细胞动脉炎、原发性中枢神经系统血管炎、水痘带状疱疹病毒血管炎等累及颅内近端大血管的血管炎诊断敏感度较高,但对于系统性红斑狼疮、白塞病等中小血管炎诊断存在局限性,需要结合其他实验室检查结果共同确定。

自身免疫性血管炎包括巨细胞动脉炎与原发中枢神经系统血管炎等,需要根据血管炎类型,在针对卒中抗血小板药物治疗的基础上,加用激素或免疫抑制剂,并建议对该类患者进行多学科随访^[159]。

感染性血管炎病因包括水痘带状疱疹病毒、HIV、结核分枝杆菌、梅毒螺旋体与隐球菌等。治疗感染性血管炎及肿瘤性血管炎相关卒中,除了应用抗栓药物等预防卒中再发相关药物外,还需要对原发病进行积极治疗^[159]。

推荐意见:(1)对自身免疫性血管炎相关卒中患者,在治疗原发病的基础上,根据病情选择抗血小板药物治疗,并进行多学科管理(Ⅱ级推荐,C级证据)。(2)对感染性血管炎及肿瘤性血管炎相关卒

中患者,在治疗原发病的基础上,根据病情选择抗血小板或抗凝药物治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。

(七)抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)

APS的发病率约为2/10万人年^[303],男女比例大约是1:5^[304],其主要特征是动静脉血栓或高危妊娠并发症伴有抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPLs)持续存在,目前诊断标准正在更新^[305]。aPLs阳性是50岁以下青年人初发缺血性卒中的独立危险因素^[306],大约13%的APS患者以卒中作为最初发病的临床表现^[304]。目前还没有专门针对卒中患者的抗血栓干预试验,临床专家共识倾向于使用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)进行抗凝治疗^[307],INR的目标范围为2.0~3.0^[308-309]。多项研究结果显示新型口服抗凝药物增加动脉血栓及卒中复发的风险,尤其是对于aPLs三重阳性(狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和抗β2糖蛋白-I抗体)或有过动脉血栓史的高风险患者^[310-312]。近期的阿哌沙班用于APS患者血栓事件二级预防试验(Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome, ASTRO-APS)共纳入48例APS患者,经过1年的随访,接受阿哌沙班治疗的患者卒中的发生率(6/23)高于接受华法林治疗的患者(0/25),提示在APS患者的卒中二级预防中阿哌沙班疗效不及华法林,但有限的样本量及试验方案的两次更改限制了该试验结论的可靠性^[313]。在更多的试验如利伐沙班用于APS患者卒中预防试验(Rivaroxaban in Stroke Patients with APS, RISAPS, NCT03684564)以及直接口服抗凝剂治疗血栓性APS患者的国际注册研究(International Registry of Thrombotic APS Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants, OBSTINATE, NCT04262492)等,提出在明确直接口服抗凝剂在APS治疗中的作用之前,不推荐新型口服抗凝药物用于APS患者血栓事件的二级预防^[307]。

推荐意见:(1)对于孤立aPLs阳性,但不符合APS诊断标准的缺血性卒中或TIA患者,推荐单独使用抗血小板治疗以降低卒中复发的风险(Ⅰ级推荐,B级证据)。(2)对于符合APS诊断标准的缺血性卒中或TIA患者,在APS病因治疗的基础上,推荐选择华法林抗凝以预防血栓事件复发(Ⅱ级推荐,C级证据);华法林的合理剂量是维持INR在2.0~3.0以平衡疗效和出血风险(Ⅱ级推荐,B级证



据)。(3)在缺血性卒中或TIA患者,有血栓形成病史及合并三重抗体阳性的抗磷脂综合征患者,利伐沙班较华法林易发生血栓事件,尚不建议将利伐沙班用于血栓事件的二级预防(Ⅲ级推荐,B级证据)。

(八)癌症

卒中和癌症都是我国发病率高的疾病。据文献报道,约15%癌症患者可合并卒中,住院期间病死率更高。癌症患者发生卒中的机制包括癌症细胞直接转移侵犯和血液高凝状态所致的栓塞性卒中等。其中血液高凝状态是导致癌症患者发生缺血性卒中中最常见的原因。不同类型癌症造成缺血性卒中的机制可能不同,建议未来完善癌症疾病谱与卒中的队列关系研究,明确不同癌症发生卒中的类型和病因。癌症相关缺血性卒中常表现为累及多血管床流域的典型影像学征象、D-二聚体升高、纤维蛋白降解产物增多、C-反应蛋白增高与肿瘤标志物升高等。

癌症合并缺血性卒中的常用抗栓药物包括低分子肝素、维生素K拮抗剂(华法林)和新型口服抗凝剂,但是都缺乏高质量RCT支持。最近发表的关于急性静脉血栓栓塞患者的荟萃分析数据显示,癌症患者使用新型口服抗凝剂显示出与低分子肝素同样的抗凝效果,而且比华法林有更多的优越性,比如更短的半衰期^[314]。ROCKET AF研究的亚组分析结果显示,合并癌症的心房颤动患者使用利伐沙班与华法林相比,有相似的卒中、系统性栓塞($HR=0.52$, $95\%CI$ $0.22\sim1.21$)及非致死性出血风险($HR=1.09$, $95\%CI$ $0.82\sim1.44$)^[315]。ARISTOTLE研究亚组分析比较了合并癌症的心房颤动患者使用阿哌沙班与华法林的有效性($HR=1.09$, $95\%CI$ $0.53\sim2.26$)和安全性($HR=0.76$, $95\%CI$ $0.45\sim1.29$),得到了比较一致的结果^[316]。在包含了3项RCT的亚组分析、1项回顾性队列研究和1项病例对照研究的荟萃分析结果显示,心房颤动合并癌症患者使用新型口服抗凝剂显示出比华法林更好的有效性(卒中、系统性栓塞、深静脉血栓和全因死亡)和更高的安全性(主要器官出血)^[317]。

推荐意见:(1)对合并癌症的缺血性卒中或TIA患者,根据癌症类型与时期,结合本次血管事件的病因,评估患者获益与风险,给予抗栓药物治疗(Ⅲ级推荐,C级证据)。(2)对同时合并心房颤动和癌症的缺血性卒中或TIA患者,在积极治疗原发病的基础上,可考虑使用新型口服抗凝剂替代华法

林抗凝治疗预防卒中复发(Ⅱ级推荐,B级证据)。

五、其他特殊情况的卒中二级预防管理

(一)合并未破裂颅内动脉瘤

未破裂颅内动脉瘤的总体破裂风险为每年0.05%~2.00%。日本的1项观察性研究结果显示,在374例缺血性卒中患者中,MRA检查发现3.5%有未破裂动脉瘤,这一比例与健康对照组差异无统计学意义,随访3个月未观察到动脉瘤破裂^[318]。韩国1项观察性研究结果显示,314例缺血性卒中患者中,DSA检查发现6.1%~6.6%的患者有未破裂动脉瘤。女性、高龄患者相对多发。这些患者接受抗栓治疗,随访2年未观察到动脉瘤破裂,有动脉瘤患者与无动脉瘤患者的临床结局无明显差异^[319]。我国1项观察性研究结果显示,4 033例缺血性卒中患者中,MRA检查发现6.5%的患者有未破裂动脉瘤,随访3个月有动脉瘤患者与无动脉瘤患者的临床结局无明显差异^[320]。美国1项观察性研究结果显示,2 013例缺血性卒中患者中,4.7%发现合并未破裂动脉瘤,在吸烟的高血压女性中,合并率为11.1%,在长达4.5年的随访中,仅1例发生了破裂,发生率为2.3/1 000人年。该研究也汇总了19个此类队列,发现在12 781例缺血性卒中或症状性颈动脉狭窄患者中,未破裂动脉瘤合并率为5.1%,蛛网膜下腔出血发生率为4.6/1 000人年^[321]。1项国际多中心前瞻性研究结果显示,在120例接受静脉溶栓治疗的缺血性卒中患者中,有6.7%的患者合并有未破裂动脉瘤,出现症状性颅内出血的比例在有/无未破裂动脉瘤两组间无明显差异^[322]。

推荐意见:伴有小的未破裂动脉瘤(最大直径<10 mm)的缺血性卒中或TIA患者,抗血小板治疗可能是安全的(Ⅱ级推荐,C级证据)。

(二)颅内出血后抗栓药物的使用

缺血性卒中或TIA患者继发颅内出血后能否启动或何时重启抗栓药物缺乏循证医学证据。脑出血后重启或停止抗栓治疗随机试验(REstart or Stop Antithrombotics Randomised Trial, RESTART)是1项旨在探讨服用抗栓药物脑出血患者重启抗血小板治疗进行二级预防的大规模、多中心RCT^[323],纳入537例自发性脑出血患者,发生脑出血时正在服用抗栓药物(抗血小板或抗凝治疗),将患者随机分为干预组(重启抗血小板治疗)和对照组(避免抗血小板治疗),患者随机分组的中位时间为76 d,主要终点为再发症状性脑出血的比例。研究结果显示:平均随访期2年时,干预组主要终点



事件的比例为 4%(12/268),对照组为 9%(23/268),校正风险比为 0.51(95%CI 0.25~1.03, $P=0.06$);干预组严重出血事件比例为 7%,对照组为 9%,两组之间差异无统计学意义($P=0.27$);干预组缺血性事件比例为 15%,对照组为 14%,两组之间差异无统计学意义($P=0.92$)。RESTART 研究在将随访延长到 7 年时得到了同样的结果^[324]。Murthy 等^[325]整合了美国麻省总医院脑出血登记($n=1\ 854$)等 3 个自发性脑出血队列($n=2\ 801$)数据并进行分析,发现自发性脑出血后 7~39 d 启动抗血小板治疗是安全的,未增加患者 90 d 的病死率或不良预后比例。

推荐意见:对应用抗栓药物过程中发生脑出血的缺血性卒中或 TIA 患者,应评估患者接受抗栓治疗潜在的风险和获益,决定是否抗栓治疗及其方案(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

六、中成药

中成药在我国广泛用于缺血性卒中的防治,但缺乏高质量的临床研究证据。1 项多中心、随机、安慰剂对照的临床试验结果显示,在常规缺血性卒中二级预防策略的基础上加用灯盏生脉胶囊,能降低缺血性卒中复发率且未增加出血等严重的不良事件^[326]。目前还有疏血通预防栓塞性卒中复发的大型 RCT(临床试验注册号: NCT03090113),其研究结果尚未公布。缺血性卒中患者可考虑使用中药补充治疗进行二级预防,以减少中长期的缺血性卒中复发、残疾与死亡^[326-328]。需要进一步开展高质量的中药制剂用于降低卒中复发等二级预防机制的基础研究以及临床疗效与安全性的 RCT。

推荐意见:中成药对缺血性卒中或 TIA 的疗效需更多高质量 RCT 进一步证实,根据具体情况决定选用(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

七、二级预防药物依从性与长期管理

各国指南所推荐的缺血性卒中和 TIA 的治疗建议只有在良好的依从性下才能更好地发挥效果,带来患者临床结局的改善。但国内外研究结果显示,有超过 1/3~1/2 的患者未长期使用二级预防药物。良好的依从性主要取决于医疗服务体系、医院、医生和患者等因素。在医疗体系层面,美国“跟着指南走”项目和我国的“中国卒中中心联盟”项目通过在医疗体系内建立基于自愿登记的卒中医疗质量持续监测和改进系统,显著提升了对指南推荐建议的依从性,改善了缺血性卒中/TIA 医疗服务质量^[1, 329]。在医院和医生层面,中国的“金桥工程”

Stroke Care Quality (GOLDEN BRIDGE-AIS)] 和巴西“BRIDGE-Stroke”(Brazilian Intervention to Increase Evidence Usage in Practice-Stroke)均通过整群 RCT 证实,多层面的干预措施(包括临床路径、预先设定的诊疗方案、质量协调员监督、关键绩效指标监测和持续反馈)等可提升院内针对指南推荐建议的依从性,改善患者结局^[330-331]。在患者层面,中国的 SMART (Standard Medical Management in Secondary Prevention of Ischemic Stroke in China)研究结果提示,采用基于指南的标准化二级预防干预在一定程度上可提高患者 1 年时的药物依从性^[332]。新西兰的 1 项研究证实,回归社区的患者在接受初级医疗服务时,基于 TIA 和卒中电子决策支持系统的应用可将患者按照危险分层进行药物治疗和生活方式干预,能显著提升患者对指南推荐治疗措施的依从性并降低 3 个月卒中复发风险^[333]。另外,对患者的长期管理,除了规范的二级预防之外,还应重视患者的心理支持和社会支持^[334]。

推荐意见:(1)对于诊治缺血性卒中或 TIA 患者的医疗机构,应建立医疗质量监测和持续改进系统,以提高医疗机构及医护人员对二级预防指南的依从性(Ⅰ级推荐, B 级证据)。(2)建议实施多层面的干预措施(包括临床路径、预先设定的诊疗方案、质量协调员监督、关键绩效指标监测和反馈)等以提升院内临床医生对二级预防等指南推荐建议的依从性(Ⅰ级推荐, B 级证据)。(3)基于指南的标准化二级预防干预可能对缺血性卒中或 TIA 患者长期药物依从性有效(Ⅱ级推荐, B 级证据);有条件的话可应用数字化的诊疗决策系统进行药物治疗和生活方式干预从而提升患者的依从性,减少复发风险(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

执笔 李子孝(首都医科大学附属北京天坛医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)

专家委员会成员(中华医学会神经病学分会常务委员、中华医学会神经病学分会脑血管病学组委员与专家,按姓氏笔画排序) 马欣(首都医科大学宣武医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、王延江(陆军军医大学大坪医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、田成林(解放军总医院第一医学中心)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)、朱武生(东部战区总医院)、刘军(上海交通大学附属瑞金医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘尊敬(中日友好医院)、刘强(天津医科大学总医院)、刘俊艳(河



北医科大学第三医院)、孙伟平(北京大学第一医院)、孙钦建(山东第一医科大学附属省立医院)、李子孝(首都医科大学附属北京天坛医院)、李新(天津医科大学第二医院)、李刚(同济大学附属东方医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、吴伟(山东大学齐鲁医院)、吴波(四川大学华西医院)、何俐(四川大学华西医院)、何志义(中国医科大学附属第一医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、汪银洲(福建省立医院)、张通(中国康复研究中心北京博爱医院)、张杰文(河南省人民医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、陈会生(北部战区总医院)、武剑(北京清华长庚医院)、范玉华(中山大学附属第一医院)、林毅(福建医科大学附属第一医院)、孟强(云南省第一人民医院)、赵钢(第四军医大学西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、胡文立(首都医科大学附属北京朝阳医院)、胡波(华中科技大学附属协和医院)、施福东(首都医科大学附属北京天坛医院)、骆翔(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、夏健(中南大学湘雅医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、徐安定(暨南大学附属第一医院)、殷小平(九江学院附属医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、黄旭升(解放军总医院第一医学中心)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、韩建峰(西安交通大学第一附属医院)、程忻(复旦大学附属华山医院)、傅毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、蒲传强(解放军总医院第一医学中心)、楼敏(浙江大学医学院附属第二医院)、蔡晓杰(北京医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、滕军放(郑州大学第一附属医院)

撰写人员(按姓氏笔画排序) 王上、王伊龙、王硕、王晶、王春娟、王春雪、王钰、王凌、付强、刘改芬、刘丽萍、米东华、许杰、杨晓萌、张宁、张倩、张心逸、孟霞、陈晓霖、罗岗、周宏宇、荆京、贾倩、谢雪微、廖晓凌、熊云云、缪中荣、冀瑞俊(以上人员均来自首都医科大学附属北京天坛医院)、刘慧慧(苏州大学附属第二医院、首都医科大学附属北京天坛医院)、刘伟(北京市海淀区医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Gu HQ, Yang X, Wang CJ, et al. Clinical characteristics, management, and in-hospital outcomes in patients with stroke or transient ischemic attack in China[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2120745. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20745.
- Wang Y, Xu J, Zhao X, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype[J]. Stroke, 2013, 44(5): 1232-1237. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000302.
- Pan Y, Li Z, Li J, et al. Residual risk and its risk factors for ischemic stroke with adherence to guideline-based secondary stroke prevention[J]. J Stroke, 2021, 23(1): 51-60. DOI: 10.5853/jos.2020.03391.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2014[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(4): 258-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003.
- 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911. Chen YL, Yang KH, Wang XQ, et al. Guiding principles for the development/revision of clinical diagnosis and treatment guidelines in China[J]. Natl Med J China, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly[J]. Neurology, 2005, 65(6): 835-842. DOI: 10.1212/01.wnl.0000176058.09848.bb.
- Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Study[J]. Stroke, 2007, 38(6): 1752-1758. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.480988.
- Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result[J]. Chin Med J, 1995, 108(9): 710-717.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6, 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack[J]. Lancet, 2001, 358(9287): 1033-1041. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack[J]. Cochrane database Syst Rev, 2018, 7(7): Cd007858. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2.
- He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: The CATIS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 311(5): 479-489.



- DOI: 10.1001/jama.2013.282543.
- [14] Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis [J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 1883-1889. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009552.
 - [15] Xu T, Zhang Y, Bu X, et al. Blood pressure reduction in acute ischemic stroke according to time to treatment: a subgroup analysis of the China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke Trial [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(6): 1244-1251. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001288.
 - [16] Liu L, Wang Y, Xie X, et al. China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke II (CATIS-2): rationale and design [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(2): 286-290. DOI: 10.1136/svn-2020-000828.
 - [17] Clissold B, Phan TG, Ly J, et al. Current aspects of TIA management [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 72: 20-25. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.12.032.
 - [18] SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The SPS3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9891): 507-515. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
 - [19] Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis [J]. *Circulation*, 2007, 115(12): 2969-2975. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013735.
 - [20] Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis [J]. *Neurology*, 2007, 69(22): 2063-2068. DOI: 10.1212/01.wnl.0000279338.18776.26.
 - [21] Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial [J]. *Neurology*, 2017, 88(4): 379-385. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003534.
 - [22] Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(11): 1309-1318. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2167.
 - [23] Mant J, McManus RJ, Roalfe A, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke-Blood Pressure) randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2016, 352: i708. DOI: 10.1136/bmj.i708.
 - [24] Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) randomised controlled trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0164608. DOI: 10.1371/journal.pone.0164608.
 - [25] Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension [J]. *New Engl J Med*, 2021, 385(14): 1268-1279. DOI: 10.1056/NEJMoa2111437.
 - [26] Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature [J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(11): 1032-1040. DOI: 10.1038/hr.2009.139.
 - [27] Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): Cd002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub2.
 - [28] Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94, 492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(8): 1254-1262. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.05.057.
 - [29] Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(13): 1062-1072. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.057.
 - [30] 中国医师协会全科医师分会. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23): 2885-2890, 2897. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.593.
 - General Practitioners Branch of Chinese Medical Doctor's Association. Expert consensus on the clinical application of sacubitril/valsartan sodium in cardiovascular diseases [J]. *Chin Gen Prac*, 2021, 24(23): 2885-2890, 2897. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.593.
 - [31] Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2020, 142(13): 1236-1245. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643.
 - [32] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *New Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
 - [33] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(1): 9. DOI: 10.1056/NEJMoa1910355.
 - [34] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2440-2450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
 - [35] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
 - [36] Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES [J]. *Circulation*, 2019, 140(25): 2054-2062. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826.
 - [37] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(16): 1520-1530. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805.
 - [38] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507-1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.
 - [39] Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J/OL]. *Eur Heart J*, 2019 (2019-07-03) [2022-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270529/>. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430. [published online ahead of print].



- [40] Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, et al. Pcsk9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 377: e069116. DOI: 10.1136/bmj-2021-069116.
- [41] Hao Q, Aertgeerts B, Guyatt G, et al. Pcsk9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations[J]. *BMJ*, 2022, 377: e069066. DOI: 10.1136/bmj-2021-069066.
- [42] Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. *Prog Cardiovas Dis*, 2018, 61(1): 43-53. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.05.004.
- [43] Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy[J]. *Pharmacoeconomics*, 2004, 22 Suppl 3: 13-23. DOI: 10.2165/00019053-200422003-00003.
- [44] Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Stroke*, 2007, 38(12): 3198-3204. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.493106.
- [45] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Benefit of targeting a LDL (low-density lipoprotein) cholesterol <70 mg/dl during 5 years after ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(4): 1231-1239. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028718.
- [46] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [47] Hackam DG, Woodward M, Newby LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2233-2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055269.
- [48] Lee M, Cheng CY, Wu YL, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(4): 349-358. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5578.
- [49] Jia Q, Zhao X, Wang C, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: The China National Stroke Registry[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2758-2762. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.621649.
- [50] Jia Q, Liu G, Zheng H, et al. Impaired glucose regulation predicted 1-year mortality of Chinese patients with ischemic stroke: Data from abnormal glucose regulation in patients with acute stroke across China[J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1498-1500. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002977.
- [51] Jing J, Pan Y, Zhao X, et al. Insulin resistance and prognosis of nondiabetic patients with ischemic stroke: The ACROSS-China study (abnormal glucose regulation in patients with acute stroke across China) [J]. *Stroke*, 2017, 48(4): 887-893. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015613.
- [52] Pan Y, Chen W, Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3): 683-692. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.008.
- [53] Lau LH, Lew J, Borschmann K, et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(3): 780-792. DOI: 10.1111/jdi.12932.
- [54] Jia Q, Zheng H, Zhao X, et al. Abnormal glucose regulation in patients with acute stroke across China: prevalence and baseline patient characteristics[J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 650-657. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.633784.
- [55] Rosella LC, Lebenbaum M, Fitzpatrick T, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in Canada (2007-2011) according to fasting plasma glucose and HbA1c screening criteria[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7): 1299-1305. DOI: 10.2337/dc14-2474.
- [56] Jing J, Pan Y, Zhao X, et al. Prognosis of ischemic stroke with newly diagnosed diabetes mellitus according to hemoglobin A1c criteria in Chinese population[J]. *Stroke*, 2016, 47(8): 2038-2044. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013606.
- [57] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 Suppl 1: S14-S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
- [58] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *New Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [59] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Uk prospective diabetes study (UKPDSukpds) group [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131): 837-853.
- [60] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *New Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
- [61] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
- [62] Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, et al. Hemoglobin a1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(8): 569-576. DOI: 10.7326/M17-0939.
- [63] Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6): 474-480. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
- [64] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. *New Engl J Med*, 2002, 346(6): 393-403.



- [65] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [66] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [67] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [68] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *New Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [69] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(14): 1321-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930.
- [70] Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04)[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 865-873. DOI: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49.
- [71] Pan B, Jin X, Jun L, et al. The relationship between smoking and stroke: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12): e14872. DOI: 10.1097/MD.00000000000014872.
- [72] Kelly TN, Gu D, Chen J, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the Chinese adult population[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1688-1693. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505305.
- [73] Lin MP, Ovbiagele B, Markovic D, et al. Association of second hand smoke with stroke outcomes[J]. *Stroke*, 2016, 47(11): 2828-2835. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014099.
- [74] Chen J, Li S, Zheng K, et al. Impact of smoking status on stroke recurrence[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(8): e011696. DOI: 10.1161/JAHA.118.011696.
- [75] Huang ZX, Lin XL, Lu HK, et al. Lifestyles correlate with stroke recurrence in Chinese inpatients with first-ever acute ischemic stroke[J]. *J Neurol*, 2019, 266(5): 1194-1202. DOI: 10.1007/s00415-019-09249-5.
- [76] Ives SP, Heuschmann PU, Wolfe CD, et al. Patterns of smoking cessation in the first 3 years after stroke: the South London Stroke Register[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(3): 329-335. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282f37a58.
- [77] Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation[J]. *Cochrane Database System Rev*, 2016, 3: Cd008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
- [78] Mendelsohn C. Optimal use of smoking cessation pharmacotherapy[J]. *Aust Prescr*, 2022, 45(1): 10-14. DOI: 10.18773/austprescr.2022.001.
- [79] King A, Vena A, de Wit H, et al. Effect of combination treatment with varenicline and nicotine patch on smoking cessation among smokers who drink heavily: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e220951. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0951.
- [80] Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, et al. Smoking cessation medicines and e-cigarettes: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. *Health Technol Assess*, 2021, 25(59): 1-224. DOI: 10.3310/hta25590.
- [81] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(9): 1006-1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
- [82] Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2019, 92(7): e648-e654. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006904.
- [83] Brill AK, Horvath T, Seiler A, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Neurology*, 2018, 90(14): e1222-e1230. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005262.
- [84] Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2017, 317(4): 415-433. DOI: 10.1001/jama.2016.19635.
- [85] Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(5): 1128-1136. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
- [86] Bravata DM, Sico J, Vaz Fragoso CA, et al. Diagnosing and treating sleep apnea in patients with acute cerebrovascular disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e008841. DOI: 10.1161/JAHA.118.008841.
- [87] Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study[J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1137-1139. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.637611.
- [88] Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke[J]. *Sleep*, 2011, 34(9): 1271-1277. DOI: 10.5665/SLEEP.1254.
- [89] Ryan CM, Bayley M, Green R, et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1062-1067. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597468.
- [90] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.
- [91] Boullos MI, Dharmakulaseelan L, Brown DL, et al. Trials in sleep apnea and stroke: learning from the past to direct future approaches[J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 366-372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031709.
- [92] Gupta A, Shukla G, Afsar M, et al. Role of positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea in patients with stroke: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(4): 511-521. DOI: 10.5664/jcsn.7034.
- [93] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(5): 101-107.



- 565-575. DOI: 10.1001/jama.291.5.565.
- [94] VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 855-865. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3.
- [95] Hsu CY, Chiu SW, Hong KS, et al. Folic acid in stroke prevention in countries without mandatory folic acid food fortification: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Stroke*, 2018, 20(1): 99-109. DOI: 10.5853/jos.2017.01522.
- [96] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325-1335. DOI: 10.1001/jama.2015.2274.
- [97] Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10338): 1876-1885. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2.
- [98] Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China[J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(14): 1332-1343. DOI: 10.1056/NEJMoa1501451.
- [99] Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10107): 2050-2062. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
- [100] Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis[J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3(9): e419-e428. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
- [101] Ozawa M, Yoshida D, Hata J, et al. Dietary protein intake and stroke risk in a general Japanese population: the Hisayama Study[J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1478-1486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016059.
- [102] Mazidi M, Mikhailidis DP, Sattar N, et al. Association of types of dietary fats and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study and meta-analysis of prospective studies with 1, 164, 029 participants[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(12): 3677-3686. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.028.
- [103] Brandt EJ, Myerson R, Perrillon MC, et al. Hospital admissions for myocardial infarction and stroke before and after the trans-fatty acid restrictions in New York[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(6): 627-634. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0491.
- [104] Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies[J]. *BMJ*, 2009, 339: b4567. DOI: 10.1136/bmj.b4567.
- [105] Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death[J]. *New Engl J Med*, 2021, 385(12): 1067-1077. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675.
- [106] Zhang G, Pan Y, Zhang R, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition risk in patients with acute ischemic stroke: results from the Third China National Stroke Registry[J]. *Stroke*, 2022, 53(1): 111-119. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034366.
- [107] Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2312-2321. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4.
- [108] Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *BMJ*, 2016, 354: i3857. DOI: 10.1136/bmj.i3857.
- [109] Mons U, Hahmann H, Brenner H. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2014, 100(13): 1043-1049. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305242.
- [110] Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, et al. Guide to the assessment of physical activity: clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 128(20): 2259-2279. DOI: 10.1161/01.cir.0000435708.67487.da.
- [111] Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, et al. Routine assessment and promotion of physical activity in healthcare settings: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(18): e495-e522. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000559.
- [112] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (25 Pt B): 2960-2984. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.003.
- [113] Faulkner J, Stoner L, Lanford J, et al. Long-term effect of participation in an early exercise and education program on clinical outcomes and cost implications, in patients with TIA and minor, non-disabling stroke[J]. *Translat Stroke Res*, 2017, 8(3): 220-227. DOI: 10.1007/s12975-016-0510-6.
- [114] Prior PL, Hachinski V, Unsworth K, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for secondary prevention after transient ischemic attack or mild stroke: I: feasibility and risk factors[J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3207-3213. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.620187.
- [115] Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2532-2553. DOI: 10.1161/STR.0000000000000022.
- [116] Nave AH, Rackoll T, Grittner U, et al. Physical fitness training in patients with subacute stroke (PHYS-STROKE): multicentre, randomised controlled, endpoint blinded trial[J]. *BMJ*, 2019, 366: l5101. DOI: 10.1136/bmj.l5101.
- [117] Lloyd M, Skelton DA, Mead GE, et al. Physical fitness interventions for nonambulatory stroke survivors: a mixed-methods systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(7): e01000. DOI: 10.1002/brb3.1000.
- [118] Lennon O, Carey A, Gaffney N, et al. A pilot randomized



- controlled trial to evaluate the benefit of the cardiac rehabilitation paradigm for the non-acute ischaemic stroke population[J]. *Clin Rehabil*, 2008, 22(2): 125-133. DOI: 10.1177/0269215507081580.
- [119] English C, Janssen H, Crowfoot G, et al. Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: breaking up sitting time after stroke (BUST-Stroke) trial[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(9): 932-940. DOI: 10.1177/1747493018798535.
- [120] Ricci C, Wood A, Muller D, et al. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 361: k934. DOI: 10.1136/bmj.k934.
- [121] Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2003, 289(5): 579-588. DOI: 10.1001/jama.289.5.579.
- [122] Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men[J]. *Ann Neurol*, 2007, 62(6): 569-578. DOI: 10.1002/ana.21194.
- [123] Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies[J]. *Lancet*, 2018, 391(10129): 1513-1523. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
- [124] Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1717-1721. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505438.
- [125] Patra J, Taylor B, Irving H, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types—a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Public Health*, 2010, 10: 258. DOI: 10.1186/1471-2458-10-258.
- [126] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10046): 761-775. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- [127] Wang Y, Wang L, Qu W. New national data show alarming increase in obesity and noncommunicable chronic diseases in China[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(1): 149-150. DOI: 10.1038/ejcn.2016.171.
- [128] Bazzano LA, Gu D, Whelton MR, et al. Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(1): 11-20. DOI: 10.1002/ana.21950.
- [129] Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes[J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(2): 145-154. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914.
- [130] Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(21): 2240-2249. DOI: 10.1001/jama.2013.5835.
- [131] Aparicio HJ, Himali JJ, Beiser AS, et al. Overweight, obesity, and survival after stroke in the Framingham Heart Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e004721. DOI: 10.1161/JAHA.116.004721.
- [132] Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(1): 13-22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014.
- [133] LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, et al. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2018, 320(11): 1172-1191. DOI: 10.1001/jama.2018.7777.
- [134] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [135] Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(5): 688-697. DOI: 10.1002/ana.20617.
- [136] Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System[J]. *Stroke*, 2007, 38(11): 2979-2984. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
- [137] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification[J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006.
- [138] Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(1): 67-76. DOI: 10.1002/ana.24026.
- [139] Kim AH, Augustin G, Shevitz A, et al. Carotid Consensus Panel duplex criteria can replace modified University of Washington criteria without affecting accuracy[J]. *Vasc Med*, 2018, 23(2): 126-133. DOI: 10.1177/1358863X17751655.
- [140] Debrey SM, Yu H, Lynch JK, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2237-2248. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.509877.
- [141] Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA[J]. *Neurology*, 2004, 63(3): 457-460.
- [142] Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 377-387. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
- [143] Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation[J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(26): 2478-2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600.
- [144] Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke[J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(26): 2467-2477. DOI: 10.1056/NEJMoa1311376.
- [145] Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF_{RANDOMISED}): an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(4): 282-290. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
- [146] Boussel L, Cakmak S, Wintermark M, et al. Ischemic stroke: etiologic work-up with multidetector CT of heart



- and extra- and intracranial arteries[J]. *Radiology*, 2011, 258(1): 206-212. DOI: 10.1148/radiol.10100804.
- [147] Liberman AL, Kalani RE, Aw-Zoretic J, et al. Cardiac magnetic resonance imaging has limited additional yield in cryptogenic stroke evaluation after transesophageal echocardiography[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(9): 946-952. DOI: 10.1177/1747493017706242.
- [148] Phan J, Nguyen T, French J, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus formation following acute ST-segment elevation myocardial infarction: a serial cardiac MRI study[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 24: 100395. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100395.
- [149] Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source[J]. *Neurology*, 2016, 87(10): 988-995. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003063.
- [150] Mazzucco S, Li L, Binney L, et al. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(7): 609-617. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30167-4.
- [151] Hobohm C, Hagendorff A, Schulz S, et al. Clinical presentation and multi-parametric screening surrogates of ischemic stroke patients suffering from infective endocarditis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(1-2): 60-67. DOI: 10.1159/000442005.
- [152] Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 918-922. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011417.
- [153] Bersano A, Markus HS, Quaglini S, et al. Clinical pregenetic screening for stroke monogenic diseases: results from Lombardia GENS Registry[J]. *Stroke*, 2016, 47(7): 1702-1709. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012281.
- [154] Roquer J, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. The role of HbA1c determination in detecting unknown glucose disturbances in ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e109960. DOI: 10.1371/journal.pone.0109960.
- [155] Agarwal A, Cheung AK, Ma J, et al. Effect of baseline kidney function on the risk of recurrent stroke and on effects of intensive blood pressure control in patients with previous lacunar stroke: a post hoc analysis of the SPS3 trial (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(16): e013098. DOI: 10.1161/JAHA.119.013098.
- [156] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- [157] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(20): 1444-1451. DOI: 10.1056/NEJMoa011258.
- [158] De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, et al. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(9): Cd001342. DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub3.
- [159] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
- [160] The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International stroke trial collaborative group[J]. *Lancet*, 1997, 349(9065): 1569-1581.
- [161] CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20, 000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) collaborative group[J]. *Lancet*, 1997, 349 (9066): 1641-1649.
- [162] ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 367(9523): 1665-1673. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5.
- [163] Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 143(1-2): 1-13.
- [164] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(12): 1238-1251. DOI: 10.1056/NEJMoa0805002.
- [165] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339.
- [166] Johnston SC, Amarencu P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(1): 35-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1603060.
- [167] Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 494-499. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2.
- [168] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 959-968. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8.
- [169] Rogan J. Indobufen in secondary prevention of transient ischaemic attack. Multicentre Ischaemic Attack Study Group[J]. *J Int Med Res*, 1990, 18(3): 240-244.
- [170] 杨霞, 刘维, 陈昱, 等. 吡咯布芬片预防和治疗缺血性心脑血管病变有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(4): 359-362. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.04.019.
- Yang X, Liu W, Chen K, et al. Meta analysis of efficacy and safety of indobufene tablets in preventing and treating ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2017, 33(4): 359-362. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.04.019.
- [171] Pan Y, Meng X, Chen W, et al. Indobufen versus aspirin in acute ischaemic stroke (INSURE): rationale and design of a multicentre randomised trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022 (2022-04-07) [2022-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35393360/>. DOI: 10.1136/svn-2021-001480.



- [published online ahead of print].
- [172] Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(11): 961-969. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70250-8.
 - [173] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(1): 11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
 - [174] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 215-225. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
 - [175] Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, et al. Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke[J]. *Circulation*, 2019, 140(8): 658-664. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040713.
 - [176] Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trials[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(12): 1466-1473. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2531.
 - [177] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 70-78. DOI: 10.1001/jama.2016.8662.
 - [178] Wang Y, Chen W, Lin Y, et al. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial[J]. *BMJ*, 2019, 365: l2211. DOI: 10.1136/bmj.l2211.
 - [179] Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA[J]. *New Engl J Med*, 2020, 383(3): 207-217. DOI: 10.1056/NEJMoa1916870.
 - [180] Johnston SC, Amarenco P, Aunes M, et al. Ischemic benefit and hemorrhage risk of ticagrelor-aspirin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2021, 52(11): 3482-3489. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035555.
 - [181] Li ZX, Xiong Y, Gu HQ, et al. P2y12 inhibitors plus aspirin versus aspirin alone in patients with minor stroke or high-risk transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 2250-2257. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033040.
 - [182] Xiong Y, Gu H, Zhao XQ, et al. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of varying definitions of minor stroke: from a large-scale nation-wide longitudinal registry[J]. *Stroke*, 2021, 52(4): 1253-1258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031329.
 - [183] Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA[J]. *New Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530. DOI: 10.1056/NEJMoa2111749.
 - [184] Meng X, Wang A, Zhang G, et al. Analytical validation of GMEX rapid point-of-care CYP2C19 genotyping system for the CHANCE-2 trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(2): 274-279. DOI: 10.1136/svn-2021-000874.
 - [185] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9431): 331-337. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4.
 - [186] SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke[J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(9): 817-825. DOI: 10.1056/NEJMoa1204133.
 - [187] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10123): 850-859. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0.
 - [188] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *Circulation*, 2006, 113(4): 555-563. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578229.
 - [189] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13): 1305-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa043033.
 - [190] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. 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[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 489-497. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70060-0.
 - [191] Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial [J]. *Circulation*, 2005, 111(17): 2233-2240. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C.
 - [192] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 993-1003. DOI: 10.1056/NEJMoa1105335.
 - [193] Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9914): 333-341. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3.
 - [194] Liu L, Wong KS, Leng X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CHANCE[J]. *Neurology*, 2015, 85(13): 1154-1162. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001972.
 - [195] Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3504-3513. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032239.
 - [196] Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial



- stenosis[J]. *Stroke*, 2005, 36(4): 782-786. DOI: 10.1161/01.STR.0000157667.06542.b7.
- [197] Kwon SU, Hong KS, Kang DW, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2883-2890. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.609370.
- [198] Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 539-548. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30148-6.
- [199] Hoshino H, Toyoda K, Omae K, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol with aspirin or clopidogrel: subanalysis of the CSPS.Com trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(11): 3430-3439. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034378.
- [200] Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques[J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1248-1257. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004251.
- [201] Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results [J]. *Circulation*, 1991, 84(2): 527-539.
- [202] Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group[J]. *Lancet*, 1993, 342 (8882): 1255-1262.
- [203] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 367(9526): 1903-1912. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
- [204] ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation[J]. *New Engl J Med*, 2009, 360(2): 2066-2078. DOI: 10.1056/NEJMoa0901301.
- [205] Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, et al. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin k antagonists are unsuitable[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(9): 579-586. DOI: 10.7326/0003-4819-155-9-201111010-00004.
- [206] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- [207] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [208] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- [209] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.
- [210] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [211] Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1519-1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
- [212] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke[J]. *New Engl J Med*, 2012, 366(2): 120-129. DOI: 10.1056/NEJMoa1105575.
- [213] Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(7): 1048-1055. DOI: 10.1111/ene.12577.
- [214] Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2175-2182. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008891.
- [215] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(27): 2094-2106. DOI: 10.1093/eurheartj/eh134.
- [216] Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. Fifth edition 2016 [EB/OL]. (2016-10-03)[2021-11-01]. [https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-\(1\).aspx](https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-(1).aspx).
- [217] Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1): 117-126. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
- [218] Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 1-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
- [219] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(9): 1988-1998. DOI: 10.1001/jama.2014.15192.
- [220] Leow AS, Sia CH, Tan BY, et al. Characterisation of acute ischemic stroke in patients with left ventricular thrombi after myocardial infarction[J]. *J thromb Thrombolysis*, 2019, 48(1): 158-166. DOI: 10.1007/s11239-019-01829-6.
- [221] Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4): 1004-1009. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90409-t.
- [222] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151. DOI: 10.1161/cir.0000000000000665.
- [223] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. 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[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [224] Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(7): Cd003464. DOI: 10.1002/14651858.CD003464.pub2.
- [225] Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77(1): 107. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89149-7.
- [226] Lai MM, Li TC, Lin CL, et al. Benign neoplasm of the heart increases the risk of first ischemic stroke: a population-based cohort study[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(2): 202-206. DOI: 10.1111/ij.s.12314.
- [227] Tamin SS, Maleszewski JJ, Scott CG, et al. Prognostic and bioepidemiologic implications of papillary fibroelastomas [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(22): 2420-2429. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.569.
- [228] Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(7): 445-453. DOI: 10.1056/nejm199108153250701.
- [229] MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1991, 337(8752): 1235-1243.
- [230] Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group[J]. *JAMA*, 1991, 266(23): 3289-3294.
- [231] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(20): 1415-1425. DOI: 10.1056/nejm19981123392002.
- [232] Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) [J]. *Lancet*, 1998, 351(9113): 1379-1387.
- [233] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis[J]. *Lancet*, 2003, 361(9352): 107-116. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3.
- [234] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1493-1501. DOI: 10.1056/NEJMoa040127.
- [235] Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(16): 1660-1671. DOI: 10.1056/NEJMoa061752.
- [236] Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(10): 893-902. DOI: 10.1016/s1474-4422(08)70196-0.
- [237] Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1): 11-23. DOI: 10.1056/NEJMoa0912321.
- [238] Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9719): 985-997. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)60239-5.
- [239] Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387(10025): 1305-1311. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)01309-4.
- [240] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery[J]. *Lancet*, 2004, 363(9413): 915-924. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)15785-1.
- [241] Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, et al. A retrospective study on early carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution[J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(1): 227-238. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.02.015.
- [242] Barbetta I, Carmo M, Mercandalli G, et al. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(2): 440-446. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.08.035.
- [243] Tu JV, Wang H, Bowyer B, et al. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry[J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2568-2573.
- [244] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AAAS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease[J]. *Stroke*, 2011, 42(8): e464-540. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182112cc2.
- [245] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 306(18): 1983-1992. DOI: 10.1001/jama.2011.1610.
- [246] Berguer R, Flynn LM, Kline RA, et al. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome[J]. *J Vasc Surg*, 2000, 31(1 Pt 1): 9-18. DOI: 10.1016/s0741-5214(00)70063-2.
- [247] Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis[J]. *Stroke*, 2011, 42(8): 2212-2216. DOI: 10.1161/strokeaha.110.611459.
- [248] Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(6): 606-614. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00017-4.
- [249] Markus HS, Larsson SC, Kuker W, et al. Stenting for



- symptomatic vertebral artery stenosis: the Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial[J]. *Neurology*, 2017, 89(12):1229-1236. DOI:10.1212/WNL.0000000000004385.
- [250] Markus HS, Harshfield EL, Compter A, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(7):666-673. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30149-8.
- [251] Byrne C, Tawfik W, Hynes N, et al. Ten-year experience in subclavian revascularisation. A parallel comparative observational study[J]. *Vascular*, 2016, 24(4): 378-382. DOI: 10.1177/1708538115599699.
- [252] Law MM, Colburn MD, Moore WS, et al. Carotid-subclavian bypass for brachiocephalic occlusive disease. Choice of conduit and long-term follow-up[J]. *Stroke*, 1995, 26(9): 1565-1571. DOI: 10.1161/01.str.26.9.1565.
- [253] Chang JB, Stein TA, Liu JP, et al. Long-term results with axillo-axillary bypass grafts for symptomatic subclavian artery insufficiency[J]. *J Vasc Surg*, 1997, 25(1): 173-178. DOI: 10.1016/s0741-5214(97)70335-5.
- [254] Henry M, Henry I, Polydorou A, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries[J]. *Int Angiol*, 2007, 26(4): 324-340.
- [255] Bradaric C, Kuhs K, Groha P, et al. Endovascular therapy for steno-occlusive subclavian and innominate artery disease[J]. *Circ J*, 2015, 79(3): 537-543. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0855.
- [256] Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313(12): 1240-1248. DOI: 10.1001/jama.2015.1693.
- [257] Miao Z, Jiang L, Wu H, et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: Endovascular versus medical therapy in a Chinese population[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3284-3290. DOI: 10.1161/strokeaha.112.662270.
- [258] Lutsep HL, Lynn MJ, Cotsonis GA, et al. Does the stenting versus aggressive medical therapy trial support stenting for subgroups with intracranial stenosis? [J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3282-3284. DOI: 10.1161/strokeaha.115.009846.
- [259] Alexander MJ, Zauner A, Chaloupka JC, et al. Weave trial: final results in 152 on-label patients[J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 889-894. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023996.
- [260] Alexander MJ, Zauner A, Gupta R, et al. The WOVEN trial: Wingspan One-year Vascular Events and Neurologic Outcomes[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(4): 307-310. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016208.
- [261] Jia B, Zhang X, Ma N, et al. Comparison of drug-eluting stent with bare-metal stent in patients with symptomatic high-grade intracranial atherosclerotic stenosis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 176-184. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4804.
- [262] Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(19): 1191-1200. DOI: 10.1056/nejm198511073131904.
- [263] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(11): 991-999. DOI: 10.1056/NEJMoa1009639.
- [264] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1083-1091. DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.
- [265] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1092-1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1301440.
- [266] Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(11): 1011-1021. DOI: 10.1056/NEJMoa1705915.
- [267] Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(11): 1033-1042. DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.
- [268] Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(11): 1022-1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1610057.
- [269] Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2335-2342. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.
- [270] Turc G, Calvet D, Guérin P, et al. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12): e008356. DOI: 10.1161/jaha.117.008356.
- [271] Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2020, 94(20): 876-885. DOI: 10.1212/wnl.0000000000009443.
- [272] Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(12): 898-906. DOI: 10.1056/nejm200103223441206.
- [273] Markus HS, Hayter E, Levi C, et al. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 361-367. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)70018-9.
- [274] Markus HS, Levi C, King A, et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(6): 657-664. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0072.
- [275] Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, et al. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 341-350. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00044-2.
- [276] Kasner SE. Antithrombotic therapy for cervical arterial dissection[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 328-329. DOI: 10.1016/s1474-4422(21)00073-9.
- [277] Debette S, Compter A, Labeyrie MA, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(6): 640-654. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00009-5.



- [278] Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults[J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1837-1842. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.479501.
- [279] Debette S, Mazighi M, Bijlenga P, et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(3): XXXIX-XXXXVIII. DOI: 10.1177/23969873211046475.
- [280] Sikkema T, Uyttenboogaart M, Eshghi O, et al. Intracranial artery dissection[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(6): 820-826. DOI: 10.1111/ene.12384.
- [281] Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia[J]. *Vasc Med*, 2019, 24(2): 164-189. DOI: 10.1177/1358863x18821816.
- [282] Kim ESH, Olin JW, Froehlich JB, et al. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex: a report of the United States registry for fibromuscular dysplasia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(21): 2026-2028. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.038.
- [283] Plouin PF, Baguet JP, Thony F, et al. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia) [J]. *Hypertension*, 2017, 70(3): 652-658. DOI: 10.1161/hypertensionaha.117.09539.
- [284] Touzé E, Southerland AM, Boulanger M, et al. Fibromuscular dysplasia and its neurologic manifestations: a systematic review[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(2): 217-226. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2848.
- [285] Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The united states registry for fibromuscular dysplasia: results in the first 447 patients[J]. *Circulation*, 2012, 125(25): 3182-3190. DOI: 10.1161/circulationaha.112.091223.
- [286] Weinberg I, Gu X, Giri J, et al. Anti-platelet and anti-hypertension medication use in patients with fibromuscular dysplasia: results from the United States Registry for Fibromuscular Dysplasia[J]. *Vasc Med*, 2015, 20(5): 447-453. DOI: 10.1177/1358863x15584982.
- [287] Debette S, Metso T, Pezzini A, et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults[J]. *Circulation*, 2011, 123(14): 1537-1544. DOI: 10.1161/circulationaha.110.000125.
- [288] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery[J]. *Circulation*, 2011, 124(4): 489-532. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820d8d78.
- [289] Smith LL, Smith DC, Killeen JD, et al. Operative balloon angioplasty in the treatment of internal carotid artery fibromuscular dysplasia[J]. *J Vasc Surg*, 1987, 6(5): 482-487. DOI: 10.1067/mva.1987.avs0060482.
- [290] Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(5): 245-266. DOI: 10.2176/nmc.52.245.
- [291] Choi JU, Kim DS, Kim EY, et al. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99 Suppl 2: S11-S18. DOI: 10.1016/s0303-8467(97)00033-4.
- [292] Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, et al. Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease[J]. *Stroke*, 1997, 28(6): 1170-1173. DOI: 10.1161/01.str.28.6.1170.
- [293] Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, et al. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients: comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures[J]. *Neurosurgery*, 1992, 31(3): 401-405. DOI: 10.1227/00006123-199209000-00003.
- [294] Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T, et al. Indirect revascularization for moyamoya disease: is there a beneficial effect for adult patients? [J]. *Surg Neurol*, 1996, 45(6): 541-548; discussion 548-549. DOI: 10.1016/0090-3019(95)00475-0.
- [295] Deng X, Gao F, Zhang D, et al. Direct versus indirect bypasses for adult ischemic-type moyamoya disease: a propensity score-matched analysis[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(6): 1785-1791. DOI: 10.3171/2017.2.Jns.162405.
- [296] Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan adult moyamoya trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1415-1421. DOI: 10.1161/strokeaha.113.004386.
- [297] Joux J, Chausson N, Jeannin S, et al. Carotid-bulb atypical fibromuscular dysplasia in young Afro-Caribbean patients with stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3711-3713. DOI: 10.1161/strokeaha.114.007313.
- [298] Haussen DC, Grossberg JA, Bousslama M, et al. Carotid web (intimal fibromuscular dysplasia) has high stroke recurrence risk and is amenable to stenting[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3134-3137. DOI: 10.1161/strokeaha.117.019020.
- [299] Sajedi P, Chelala L, Nunez-Gonzalez J, et al. Carotid webs and ischemic stroke: experiences in a comprehensive stroke center[J]. *J Neuroradiol*, 2019, 46(2): 136-140. DOI: 10.1016/j.neurad.2018.09.003.
- [300] Haussen DC, Grossberg JA, Koch S, et al. Multicenter experience with stenting for symptomatic carotid web[J]. *Interv Neurol*, 2018, 7(6): 413-418. DOI: 10.1159/000489710.
- [301] Zhang AJ, Dhruv P, Choi P, et al. A systematic literature review of patients with carotid web and acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 2872-2876. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021907.
- [302] Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term[J]. *Eur Neurol*, 2007, 57(4):



- 212-218. DOI: 10.1159/000099161.
- [303] Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(9): 1545-1552. DOI: 10.1002/art.40901.
- [304] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(4): 1019-1027. DOI: 10.1002/art.10187.
- [305] Barbhuiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al. Development of a new international antiphospholipid syndrome classification criteria phase I / II report: generation and reduction of candidate criteria[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(10): 1490-1501. DOI: 10.1002/acr.24520.
- [306] Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2028-2033. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205663.
- [307] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. Eular recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- [308] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS) [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(5): 848-853. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x.
- [309] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1133-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa035241.
- [310] Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome[J]. *Blood*, 2018, 132(13): 1365-1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333.
- [311] Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(10): 685-694. DOI: 10.7326/m19-0291.
- [312] Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10): 1011-1021. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.009.
- [313] Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(6): 1661-1670.
- [314] van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(7): 1116-1120. DOI: 10.1111/jth.12605.
- [315] Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2019, 5(2): 145-152. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy040.
- [316] Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE Trial[J]. *Am J Med*, 2017, 130(12): 1440-1448. e1441. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.06.026.
- [317] Yang P, Zhu D, Xu X, et al. Efficacy and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with cancer: a network meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5): 823-831. DOI: 10.1007/s10741-019-09844-8.
- [318] Oh YS, Shon YM, Kim BS, et al. Long-term follow-up of incidental intracranial aneurysms in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 329-333. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.011.
- [319] Ishikawa Y, Hirayama T, Nakamura Y, et al. Incidental cerebral aneurysms in acute stroke patients: comparison of asymptomatic healthy controls[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1-2): 42-45. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.069.
- [320] Wu X, Duan Z, Liu Y, et al. Incidental unruptured intracranial aneurysms do not impact outcome in patients with acute cerebral infarction[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 613027. DOI: 10.3389/fneur.2021.613027.
- [321] Hurford R, Taveira I, Kuker W, et al. Prevalence, predictors and prognosis of incidental intracranial aneurysms in patients with suspected TIA and minor stroke: a population-based study and systematic review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(5): 542-548. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324418.
- [322] Goyal N, Tsivgoulis G, Zand R, et al. Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms[J]. *Neurology*, 2015, 85(17): 1452-1458. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002068.
- [323] Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2613-2623. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30840-2.
- [324] Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PAG, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke caused by intracerebral hemorrhage: extended follow-up of the RESTART randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(10): 1179-1186. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2956.
- [325] Murthy SB, Biffi A, Falcone GJ, et al. Antiplatelet therapy after spontaneous intracerebral hemorrhage and functional outcomes[J]. *Stroke*, 2019, 50(11): 3057-3063. DOI: 10.1161/strokeaha.119.025972.
- [326] Cai Y, Zhang X, Huang Y, et al. The add-on effect of dengzhan shengmai capsules on secondary prevention of ischemic stroke: a multicentre, randomised, placebo-controlled clinical trial[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 46: 189-194. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.08.015.
- [327] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590. Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of ischemic stroke (2021)



- [J]. Chin J Gen Pract, 2021, 20(9): 927-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590.
- [328] 中华中医药学会脑病分会, 广东省中医药学会脑病专业委员会, 广东省中西医结合学会卒中专业委员会. 中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 901-912. DOI: 10.7507/1672-2531.202001075. Neurology Chapter of China Association of Chinese Medicine, Neurology Committee of Guangdong Provincial Association of Chinese Medicine, Stroke Committee of Guangdong Provincial Association of Chinese Integrative Medicine. Evidence-based practice guideline on integrative medicine for stroke 2019[J]. Chin J Evid-Based Med, 2020, 20(8): 901-912. DOI: 10.7507/1672-2531.202001075.
- [329] Ormseth CH, Sheth KN, Saver JL, et al. The American Heart Association's Get With the Guidelines (GWTG)-Stroke development and impact on stroke care[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(2): 94-105. DOI: 10.1136/svn-2017-000092.
- [330] Machline-Carrion MJ, Santucci EV, Damiani LP, et al. Effect of a quality improvement intervention on adherence to therapies for patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a cluster randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(8): 932-941. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1012.
- [331] Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. Effect of a multifaceted quality improvement intervention on hospital personnel adherence to performance measures in patients with acute ischemic stroke in China: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(3): 245-254. DOI: 10.1001/jama.2018.8802.
- [332] Peng B, Zhu Y, Cui L, et al. Standard medical management in secondary prevention of ischemic stroke in China (SMART) [J]. Int J Stroke, 2011, 6(5): 461-465. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00648.x.
- [333] Phan T, Srikanth V. Cluster randomized controlled trial of TIA electronic decision support in primary care[J]. Neurology, 2015, 85(18): 1636-1637. DOI: 10.1212/01.wnl.0000473486.17913.c0.
- [334] Xia X, Tian X, Zhang T, et al. Needs and rights awareness of stroke survivors and caregivers in urban and rural China: a cross-sectional, multiple-centre questionnaire survey[J]. BMJ Open, 2019, 9(4): e021820. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021820.

· 启事 ·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号:按照 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

2. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用百分数时,分母不宜 <20 ,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的

统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P \leq 0.05$ (或 $P \leq 0.01$)时,应描述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)、统计量和 P 的具体值(如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等); P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时,给出 95% 置信区间。

