

英国国家卒中临床指南2023版要点及解读——长期管理与二级预防

■ 吴娜¹, 王利圆¹, 李光硕¹, 熊云云^{1,2,3}

【摘要】 卒中和TIA的复发率均较高,且复发性卒中具有高致残率、高死亡率的特点。及时、科学和规范地进行早期二级预防,可大幅降低卒中复发风险。英国国家卒中临床指南2023版对卒中和TIA后血压、脂代谢紊乱、抗血小板治疗、抗凝治疗、增加身体活动等危险因素管理和二级预防措施的建议进行了更新,本文对此进行介绍。

【关键词】 缺血性卒中; 短暂性脑缺血发作; 脑出血; 危险因素; 二级预防

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.12.007

Interpretation of the Keypoints and Updates on National Clinical Guideline for Stroke for the United Kingdom and Ireland (Edition 2023) —Long-Term Management and Secondary Prevention

WU Na¹, WANG Liyuan¹, LI Guangshuo¹, XIONG Yunyun^{1,2,3}. ¹Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; ²China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China; ³Chinese Institute for Brain Research, Beijing 100070, China

Corresponding Author: XIONG Yunyun, E-mail: xiongyunyun@bjtth.org

【Abstract】 The recurrence rate of stroke and TIA is high, and recurrent stroke is characterized by high disability rate and high mortality. Timely, scientific and standardized early, secondary prevention can significantly reduce the risk of recurrent events. The national clinical guideline for stroke for the United Kingdom and Ireland (2023 edition) has updated recommendations on the management of risk factors such as blood pressure, lipid metabolic disorder, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, increased physical activity and secondary prevention measures after stroke or TIA.

【Key Words】 Ischemic stroke; Transient ischemic attack; Intracerebral hemorrhage; Risk factor; Secondary prevention

1 指南要点

英国国家卒中临床指南2023版及2016版中卒中和TIA长期管理与二级预防部分的推荐要点及推荐时间见表1。

2 指南解读

2.1 家庭血压监测 英国国家卒中临床指南2023版推荐基于家庭血压监测指导降压治疗(家庭收缩压目标值通常为<125 mmHg)。Kerry等^[1]在有高血压和卒中病史的人群中进行了随机试验,发现与对照组(标准护理)相比,干预组(护士指导下的家庭血压监测)在降压

治疗方面有更多改变(47% vs. 60%, $P=0.02$),但两组之间的收缩压较基线水平下降的差异无统计学意义。另有研究表明,基于家庭血压监测的治疗可能主要通过改善患者的长期依从性来降低血管风险^[1-3]。目前需进一步确定可从家庭血压监测获益的患者,以及监测血压设备的类型(半自动和自动)、每日测量血压的时间、理想的血压目标值和维持时间等。《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》认为采用家庭自测血压更有益于改善患者依从性和血压控制水平(I类推荐, A级证据)^[4], 2021年美国心脏学会(American Heart Association,

基金项目

国家自然科学基金项目(82171272)

作者单位

¹北京 100070

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心

²国家神经系统疾病临床医学研究中心

³北京脑科学与人类脑研究中心

通信作者

熊云云

xiongyunyun@bjtth.org



吴娜 硕士研究生



熊云云 主任医师
教授



表1 英国国家卒中临床指南2023版和2016版中长期管理与二级预防方面推荐意见

Table 1 Recommendations for long-term management and secondary prevention in the national clinical guideline for stroke for the United Kingdom and Ireland of the 2023 edition and 2016 edition

推荐内容	推荐时间 (2016年/2023年)
颈动脉狭窄	
卒中或TIA后, 应使用北美症状性颈动脉内膜切除术 (North American symptomatic carotid endarterectomy, NASCET) 研究的方法报告颈动脉狭窄程度	2016
颈动脉供血区非致残性卒中或TIA患者, 若责任颈内动脉狭窄 $\geq 50\%$, 应考虑颈动脉血运重建。决定是否进行颈动脉血运重建应考虑以下因素:	
<ul style="list-style-type: none"> • 综合考虑缺血事件发生的时间、类型、患者的性别、年龄等的个体化风险评估; • 由风险表格或基于网络的风险计算器量化支持 (如牛津大学卒中预防研究室的计算器, https://www.ndcn.ox.ac.uk/divisions/cpsd/carotid-stenosis-tool-1) 	2016
颈动脉供血区非致残性卒中或TIA患者, 若颈动脉狭窄程度 $< 50\%$, 不应进行颈动脉血管重建手术	2016
应进行颈动脉内膜剥脱术的症状性颈动脉狭窄患者:	
<ul style="list-style-type: none"> • 适合接受颈动脉内膜剥脱术的患者, 尤其是≥ 70岁或计划在卒中或TIA发生后7 d内进行干预的患者; • 神经系统症状稳定、适合手术的患者, 建议根据患者的意愿使用局部或全身麻醉; • 需在发病后7 d内尽快进行治疗; • 已接受静脉溶栓治疗的患者, 手术时间应推迟72 h; • 手术应由专科医师实施, 且中心应对颈动脉手术的结果进行常规审核 	2016
符合以下条件的症状性颈动脉狭窄的患者, 应考虑进行颈动脉血管成形术和支架置入术:	
<ul style="list-style-type: none"> • 不适合开放手术 (如颈动脉分叉过高、动脉内膜剥脱术后症状性再狭窄、放射治疗相关性颈动脉狭窄); • 年龄< 70岁, 倾向于颈动脉支架置入术 	2016
颈动脉血管成形术和支架置入术应由血管中心的专科医师实施, 且该中心应对颈动脉支架置入术的结果进行常规审核	
接受颈动脉血运重建术的患者术后应由专科医师进行复查, 以优化二级预防措施	2016
患有心房颤动和症状性颈内动脉狭窄患者, 除非有禁忌证, 应同时接受这两种疾病的治疗	2016
血压管理	
应监测卒中或TIA患者的血压, 并在耐受的情况下开始或强化降压治疗, 维持临床收缩压 < 130 mmHg (相当于家庭收缩压 < 125 mmHg)。对于患有严重双侧颈动脉狭窄的患者, 收缩压控制目标为 $140 \sim 150$ mmHg	2023
对于 ≥ 55 岁的卒中/TIA患者, 或任何年龄的非洲或加勒比裔的患者, 应使用长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂或噻嗪类利尿剂进行降压治疗。若未达到目标血压, 应加用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体阻滞剂	2016
卒中或TIA患者应在出院前或发病2周内 (以最快接受治疗时间为准) 开始接受降压治疗; 对于未入院的患者, 应在首次就诊时开始降压治疗	2016
卒中或TIA患者应定期在初级保健中心进行监测血压, 且在能耐受范围内尽可能快速、安全地将血压降至目标血压。接受治疗后血压仍高于目标值的患者, 在升级治疗前应在每次就诊时检查其服药依从性, 对于升级治疗后仍未达到目标血压的患者, 应转诊征求专家意见。血压控制达到目标值后, 接受降压治疗的患者每年应至少进行一次复查	2023
对于正在接受降压药物治疗以降低卒中复发风险的患者, 应考虑家庭或动态血压监测指导下的血压管理, 以改善治疗依从性和血压控制	2023
使用家庭血压监测的卒中患者应使用已获批的设备并采用标准化使用方法。患者 (或其家属/照护者) 应接受持续支持, 学习如何使用该设备, 如何读数等, 尤其是卒中后有焦虑、认知障碍和身体残疾的患者	2023
脂代谢异常管理	
为降低心血管风险, 应为缺血性卒中或TIA患者提供有关生活方式的个体化建议和支持, 包括饮食、体育锻炼、减轻体重、节制饮酒和戒烟	2023
缺血性卒中或TIA患者, 除非有禁忌证或经相关检查证实无动脉粥样硬化, 否则应给予他汀类药物治疗:	
<ul style="list-style-type: none"> • 从高强度他汀类药物开始, 如阿托伐他汀80 mg/d。若存在潜在的药物相互作用或不良反应的高风险, 应使用较低剂量; • 若患者不适合或不耐受高强度他汀类药物, 则应使用最大耐受剂量的他汀类药物替代药物 	2023
对于缺血性卒中或TIA的动脉粥样硬化患者, 降脂治疗的目标是将空腹LDL-C降低至 1.8 mmol/L以下 (相当于非空腹样本中的非低密度脂蛋白胆固醇 < 2.5 mmol/L)。若患者在4~6周的首次复查血脂水平未达到目标, 处方医师应:	
<ul style="list-style-type: none"> • 讨论依从性和耐受性; • 通过个性化的建议和支持, 优化饮食和生活方式管理; • 可考虑增加他汀类药物的用量; • 考虑增加依折麦布 (10 mg/d); • 考虑使用其他药物, 如注射剂 (英克司兰或PCSK9单克隆抗体) 或贝派度酸 (适用于对他汀类药物不耐受而转用依折麦布单药治疗的患者); • 定期升级降脂疗法 (必要时联合用药), 保证患者的LDL-C降至1.8 mmol/L以下 	2023

续表

推荐内容	推荐时间 (2016年/2023年)
若缺血性卒中或TIA患者无动脉粥样硬化证据,应根据其总体心血管风险评估进行降脂治疗	2023
脑出血患者应根据其总体心血管风险和出血病因,评估降脂治疗方案	2023
对于<60岁且胆固醇水平极高(<30岁且TC>7.5 mmol/L或≥30岁且TC>9.0 mmol/L)的缺血性卒中或TIA患者,应考虑为家族性高胆固醇血症	2023
对于<60岁且病因考虑为动脉粥样硬化可能的缺血性卒中或TIA患者,考虑测量脂蛋白(a),如果脂蛋白(a)高于200 nmol/L,则转诊至专科接受治疗	2023
抗血小板治疗管理	
对于无阵发性或永久性心房颤动的缺血性卒中或TIA患者血管事件的长期预防:	
<ul style="list-style-type: none"> •标准抗血栓治疗药物,氯吡格雷(75 mg/d); •不能耐受氯吡格雷的患者,应服用阿司匹林(75 mg/d) 	2023
若患者使用氯吡格雷后心血管事件复发,则可考虑氯吡格雷抵抗。除非有其他适应证,如急性冠脉综合征、近期接受冠状动脉支架治疗等,否则不推荐将阿司匹林和氯吡格雷联合用于长期预防血管事件	
对于缺血性卒中伴急性出血转化的患者,除非处方医师认为风险大于获益,否则应接受长期抗血小板或抗凝治疗	2023
对于服用抗血栓(抗血小板或抗凝)药物以预防闭塞性血管事件时出现自发性(非创伤性)脑出血的患者,可考虑在脑出血症状出现24 h后重新开始抗血小板治疗	2023
在随机对照试验之外,临床医师在决定脑出血后是否使用抗血小板药物时,应考虑复发性脑出血和闭塞性血管事件的风险	2023
尽可能鼓励患有自发性(非创伤性)脑出血且存在抗血栓药物治疗适应证的患者参与抗血栓治疗的随机对照试验	2023
抗凝治疗管理	
对于患有缺血性卒中或TIA伴阵发性、持续性或永久性心房颤动(瓣膜性或非瓣膜性)或心房扑动的患者,口服抗凝药物应作为预防卒中的长期标准治疗方法。抗凝治疗应考虑:	
<ul style="list-style-type: none"> •若头颅影像学检查已发现严重出血,则不应给予抗凝治疗; •严重高血压患者(临床血压≥180/120 mmHg),应首先治疗高血压; •中-重度卒中患者可考虑在发病后5-14 d开始服药,应尽可能将患者纳入卒中后开始抗凝治疗时间的试验。在此期间,应口服阿司匹林(300 mg/d); •若医师认为抗凝治疗的获益大于早期脑出血的风险,则轻度卒中患者应考虑在5 d内开始抗凝治疗,应口服阿司匹林(300 mg/d); •对于所有适合通过抗凝治疗进行二级预防的患者,应在卒中发作后14 d内开始抗凝治疗; •发生TIA后,一旦通过头颅影像学检查排除出血,应立即开始应用快速起效的药物(如非瓣膜性心房颤动患者使用直接口服抗凝药物,瓣膜性心房颤动患者使用维生素K拮抗剂+低分子肝素皮下注射); •应降低患者出血风险,使用有效的评估工具确定可干预危险因素 	2023
对于因非瓣膜性心房颤动引起的缺血性卒中或TIA患者,一线治疗应为直接口服抗凝药	2023
除非有其他指征,否则窦性心律的缺血性卒中或TIA患者不应接受抗凝治疗	2023
由瓣膜性/风湿性心房颤动或机械心脏瓣膜置换术导致缺血性卒中或TIA的患者,以及对直接口服抗凝药不耐受者或有用药禁忌证的患者,应接受华法林抗凝治疗(根据INR调整剂量,目标INR值为2.5,范围2.0-3.0)	2023
对于出血风险高,不宜接受抗凝治疗的心源性栓塞的TIA或卒中患者:	
<ul style="list-style-type: none"> •若存在抗凝治疗的绝对禁忌证(如未明确的出血),则不应将抗血小板作为替代方案; •应使用有效的工具识别可干预危险因素,采取相应措施降低出血风险。若对相关危险因素进行干预后,患者进行抗凝治疗的出血风险过高,则不应常规使用抗血小板治疗作为替代方案; •若患者可接受术前短期应用抗血小板治疗的风险,则可以考虑将左心耳封堵术作为一种替代治疗方案 	2023
心源性TIA或卒中患者,若由于出血风险之外的原因不适合接受抗凝治疗,则可考虑进行抗血小板治疗,以减少血管闭塞性疾病复发的风险	2023
复发性TIA或卒中患者应接受与初次发作相同的抗血栓治疗。只有在临床试验或在特殊临床情况下,才考虑使用更强化的抗血小板治疗或抗凝治疗	2023
阵发性心房颤动	
尚未确诊为心房颤动或扑动的缺血性卒中或TIA患者,若适合进行抗凝治疗,则应接受至少24 h的心脏监测	2023
经全面神经血管检查后未发现其他病因(如病因不明的卒中或“隐性”卒中),以及疑似心源性栓塞的缺血性卒中或TIA患者,若适合进行抗凝治疗,应考虑使用外部贴片、可穿戴记录仪或置入式循环记录仪进行更长时间的序贯或连续心电图监测	2023



续表

推荐内容	推荐时间 (2016年/2023年)
卵圆孔未闭	
缺血性卒中或TIA合并卵圆孔未闭的患者, 应接受最佳的二级预防治疗, 包括抗血小板治疗、降压治疗、降脂治疗 and 生活方式的改变。除非有其他适应证, 否则不推荐进行抗凝治疗	2023
<60岁且病因不明的缺血性卒中或TIA患者, 若同时伴有卵圆孔未闭和右向左分流或房间隔膨出瘤, 应考虑在发病后6个月内进行血管内卵圆孔未闭封堵术, 以预防卒中复发。应充分考虑并向患者解释手术风险和获益的平衡, 包括心房颤动风险和其他围手术期并发症	2023
>60岁且病因不明的缺血性卒中或TIA患者, 最好在临床试验或前瞻性登记研究背景下进行卵圆孔未闭封堵术	2023
脑淀粉样血管病	
合并脑淀粉样血管病的脑叶性脑出血患者, 长期的血压目标是<130/80 mmHg。应尽可能将患者纳入降压治疗的随机试验	2023
可能合并脑淀粉样血管病的脑叶性脑出血患者, 可考虑通过抗血小板治疗进行血管闭塞事件的二级预防。应尽可能将患者纳入随机试验, 如不能参与研究, 临床医师应在综合评估复发性自发性脑出血和血管闭塞事件未来风险后, 做出个体化的医疗决策	2023
可能合并脑淀粉样血管病和心房颤动的脑叶性脑出血患者, 可考虑口服抗凝药以预防卒中复发。应尽可能将患者纳入随机试验, 如不能参与研究, 临床医师应在综合评估后做出个体化的医疗决策	2023
可能合并脑淀粉样血管病和心房颤动的脑叶性脑出血患者, 可考虑行左心耳封堵。应尽可能将患者纳入随机试验, 如不能参与研究, 临床医师可根据对未来脑出血复发和血管闭塞事件的风险评估, 考虑左心耳封堵	2023
CADASIL	
临床和放射影像学特征提示有CADASIL的患者, 只有在适当的咨询和讨论后才能进行基因检测。其他家庭成员的预测性检测应在适当咨询后, 在专业的临床遗传学服务机构进行	2023
CADASIL患者应该考虑对心血管危险因素进行强化管理, 特别是血压管理 (目标值<130/80 mmHg) 和戒烟。还应积极管理其他的危险因素, 包括降脂治疗 (使用他汀类药物) 和降糖治疗, 并向患者提供生活方式建议 (包括关于肥胖和锻炼的建议)	2023
患有CADASIL的缺血性卒中或TIA患者, 可考虑抗血小板治疗; 脑微出血不是其禁忌证	2023
脑微出血	
在需要抗血小板或抗凝治疗的缺血性卒中或TIA患者中, 存在颅内微出血 (无论数量或分布如何) 者可以使用抗血栓药物	2023
对于近期接受抗血栓 (即抗血小板或抗凝药物) 治疗的缺血性卒中或TIA患者, 可考虑使用有效的风险评估工具 (如MICON-ICH评分) 预测症状性颅内出血风险, 立即处理可干预危险因素 (如高血压、酒精摄入量并审查合并用药), 以降低出血风险	2023
身体活动	
卒中患者都应该接受心肺训练或混合训练, 无论其年龄、发病时间以及功能障碍的程度。	
<ul style="list-style-type: none"> • 应配备支持高强度心肺功能训练的设施和设备 (如体重支持跑步机、静态或卧位自行车); • 训练时间应持续10~20周, 每周3~5次, 至少30~40分钟/次; • 每周至少3 d的混合训练计划 [中等强度的心肺训练 (40%~60%的心率储备) 和力量训练 (50%~70%的单次最大值), 如循环训练课程, 持续20周; • 应根据患者的目标和偏好选择方案, 并根据患者的疾病程度和目标提供个性化方案 	2023
进一步康复	
卒中患者, 包括住在疗养院的患者, 应该由具有适当知识和技能的医疗保健人员, 使用适当的沟通模式 (如面对面、电话或网络), 对其个人需求进行系统的、全面的评估。	
<ul style="list-style-type: none"> • 检查应涵盖身体、神经心理和社会需求, 以明确患者认为最重要的因素, 检查可在卒中后6个月进行, 或根据患者的要求提前进行; • 在卒中后6个月复查时, 复查人员应与卒中患者讨论谁将是最适合进行一年后卒中评估的人 (或根据患者需求在其他时间进行), 以及约定的沟通模式 • 只要患者有继续进行持续复查或按需进行复查的需求, 应每年进行一次复查 (或根据患者的具体需要) 	2023
若卒中患者在6个月或随后的检查中发现有以下情况, 应考虑干预或转诊以进行健康或社会保健评估:	
<ul style="list-style-type: none"> • 确定新的健康或社会护理需求; • 现有的健康或社会护理需求已经升级; • 可与患者确定或商定与其具体的身体、心理、职业、家庭或社会需要相关的进一步康复目标; • 确定若不进行干预则会导致病情恶化的危险因素或合并症 	2023
应该帮助卒中患者根据个人需求、目标、偏好和情况制订合适的自我管理计划	2023

注: PCSK9—前蛋白转换酶枯草溶菌素9; CADASIL—皮质下梗死伴白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病; MICON—ICH评分—脑微出血国际合作网络—自发性脑出血评分。

AHA) / 美国卒中协会 (American Stroke Association, ASA) 指南暂未对家庭血压监测提出推荐意见^[5]。

2.2 缺血性卒中患者的降脂治疗 卒中患者血脂达标试验将有动脉粥样硬化证据且3个月内发生过缺血性卒中或15 d内发生过TIA的患者随机分为低靶目标组 (LDL-C < 70 mg/dL, 即1.8 mmol/L) 和高靶目标组 (LDL-C 90~110 mg/dL, 即2.3~2.8 mmol/L)^[6]。试验发现低靶目标组患者比高靶目标组患者发生后续心血管事件的风险更低。此外, 一项包含11项随机对照试验的荟萃分析显示, 与接受非强化降脂的患者相比, 经过4年强化降脂治疗的患者发生卒中 (任何类型) 的绝对风险降低了1.2%, 主要心血管事件减少了2.8%^[7]。因此英国国家卒中临床指南2023版推荐对于有动脉粥样硬化证据的缺血性卒中或TIA患者, 降脂治疗的目标应为空腹LDL-C < 1.8 mmol/L (相当于非空腹样本中的非高密度脂蛋白胆固醇 < 2.5 mmol/L)。《中国脑血管病临床管理指南 (第2版)》^[8] (I类推荐, A级证据) 与2021年AHA/ASA指南 (I类推荐, A级证据) 同样推荐将LDL-C水平控制在1.8 mmol/L以下作为降脂治疗的目标。

2.3 脑出血后重启/终止抗血小板治疗 重新启动或停止抗血小板药物的随机试验 (restart or stop antithrombotics randomised trial, RESTART) 纳入抗栓治疗预防闭塞性血管疾病过程中出现脑出血而停止治疗的537例患者 [脑出血后中位时间76 (29~146) d], 患者被随机分配至重新启动和停止抗血小板治疗组^[9]。主要结局为复发性症状性脑出血。平均随访两年后发现, 接受抗血小板治疗的患者脑出血复发率为4%, 而停止抗血小板治疗的患者脑出血复发率为9% (*aHR* 0.51, 95%*CI* 0.25~1.03, *P*=0.06)。两组患者重大出血事件和重大闭塞性血管事件的发生率差异无统计学意义。因此英国国家卒中临床指南2023版推荐对于服用抗血小板药物以预防血管闭塞事件期间发生脑出血

的患者, 可以考虑重新开始抗血小板治疗。但目前的研究仍存在一些局限性, 如样本量有限, 缺少关于脑出血部位或病因的风险差异的数据, 存在患者选择偏倚等。《中国脑血管病临床管理指南 (第2版)》^[10]推荐对于存在抗血小板治疗指征的自发性脑出血患者, 在权衡获益与风险后, 可以考虑给予抗血小板药物预防血栓栓塞事件 (IIa类推荐, B级证据)。

2.4 合并心房颤动或扑动的缺血性卒中患者的抗凝治疗 英国国家卒中临床指南2023版推荐对于缺血性卒中合并心房颤动或扑动的患者, 应考虑启动抗凝治疗, 轻度卒中患者应在发病5 d内考虑启动抗凝治疗, 中-重度卒中患者可在发病5~14 d内考虑启动抗凝治疗。应尽可能将中-重度卒中患者纳入卒中后开始抗凝时间相关的试验。

一项探讨急性缺血性卒中合并心房颤动患者抗凝治疗启动时机的急性缺血性卒中和心房颤动患者的早期复发和脑出血: 抗凝作用及其时机研究, 以急性卒中后90 d内卒中、TIA、症状性系统性栓塞、症状性脑出血和严重颅内出血为主要复合结局, 结果表明在卒中发生后4~14 d开始使用抗凝药物可降低卒中、TIA或症状性颅内出血等复合结局的发生率 (*HR* 0.53, 95%*CI* 0.30~0.93)^[11]。急性缺血性卒中伴心房颤动口服抗凝治疗的时机 (timing of oral anticoagulant therapy in acute ischemic stroke with atrial fibrillation, TIMING) 随机试验的最新证据显示, 在心房颤动相关卒中患者中, 早期直接口服抗凝药的疗效不劣于晚期启动^[12], 且未增加脑出血的发生率。但建议对于轻型卒中 (如NIHSS评分0~3分) 和出血转化风险较低的患者, 可根据临床医师的判断决定是否更早开始治疗。而明确的指导意见, 尤其是关于中-重度卒中的指导意见, 必须等待近期完成的伴有心房颤动卒中患者的早期抗凝与晚期抗凝 (early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation, ELAN) 研

究 (NCT03148457) 或正在进行中的急性缺血性卒中后最佳抗凝时间 (optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke, OPTIMAS) 研究 (NCT03759938) 针对心房颤动相关卒中患者早期与晚期开始治疗的随机对照试验结果, 以及进一步的荟萃分析。《中国脑血管病临床管理指南 (第2版)》^[8] 推荐合并非瓣膜性心房颤动的缺血性卒中或TIA患者, 应根据其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。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内启动抗凝治疗以降低卒中复发风险, TIA患者可及时启动抗凝治疗以降低卒中风险 (Ia类推荐, C级证据)。2023版以前的英国卒中临床指南推荐对于致残性缺血性卒中患者, 抗凝治疗应推迟至发病14 d后, 而对于非致残性缺血性卒中患者, 则可由医师依据患者个体化情况确定。

2.5 缺血性卒中患者合并卵圆孔未闭的治疗 3项多中心随机对照试验研究的意向性治疗分析并未显示卵圆孔未闭封堵术比单纯药物治疗获益更多^[13-15]。随后进行的3项随机对照试验以及比较卵圆孔封堵术与标准内科治疗卒中复发的随机评价 (randomized evaluation of recurrent stroke comparing PFO closure to established current standard of care treatment, RESPECT) 研究的扩展随访数据显示, 对于具有高危解剖特征的卵圆孔未闭, 包括房间隔膨出瘤或大量右向左分流的患者, 卵圆孔未闭封堵术优于单纯抗血小板药物治疗, 接受血管内卵圆孔未闭封堵术的患者卒中复发风险显著降低^[16-19]。因此, 英国国家卒中临床指南2023版推荐60岁以下病因不明的缺血性卒中或TIA患者, 若合并卵圆孔未闭和向右向左分流或房间隔膨出瘤, 应考虑在发病后6个月内行血管内卵圆孔未闭封堵术, 以防止卒中复发。《中国脑血管病临床管理指南 (第2版)》推荐对于18~60岁、伴有卵圆孔未闭、经全面评估仍病因

不明的缺血性卒中患者, 如卵圆孔未闭、具有高危解剖特征 (房间隔瘤或大量右向左分流) 的患者, 选择经导管封堵卵圆孔未闭预防卒中复发是合理的 (IIa类推荐, B级证据)^[8]。如卵圆孔未闭不具有高危解剖特征, 与单独抗血小板或华法林治疗相比, 经导管封堵卵圆孔未闭的获益尚不明确 (IIb类推荐, C级证据, 新增)。这一点与2021年AHA/ASA指南一致。

2.6 脑淀粉样血管病相关脑出血的抗血栓治疗 RESTART试验针对脑出血患者抗血栓药物使用开展研究, 在脑淀粉样血管病相关脑叶内出血 (根据爱丁堡CT或波士顿MRI标准) 的亚组分析中并未发现抗血小板治疗存在危害^[9, 20]。另一项观察性研究发现脑淀粉样血管病相关脑叶内出血后恢复口服抗凝药与更低的死亡率和更好的功能预后相关^[21]。但上述研究均存在一定的局限性, 因此仍需等待进一步的随机对照试验研究结果 [如心房颤动伴颅内出血幸存者的依度沙班疗法 (edoxaban for intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation, ENRICH-AF) 和伴有心房颤动颅内出血幸存者的卒中预防 (prevention of stroke in intracerebral haemorrhage survivors with atrial fibrillation, PRESTING-AF)]。因此, 英国国家卒中临床指南2023版推荐对于可能患有脑叶内出血伴脑淀粉样血管病的患者, 可考虑接受抗血小板治疗, 以预防血管闭塞性事件再次发生; 伴有心房颤动的患者可考虑接受口服抗凝治疗。尽可能将这些患者纳入脑淀粉样血管病相关性脑出血后抗血栓治疗的随机对照试验。2021年AHA/ASA指南及《中国脑血管病临床管理指南 (第2版)》暂未提及上述观点。

2.7 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 根据观察性研究的结果, 吸烟和高血压都与伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 (cerebral autosomal dominant

arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 患者卒中风险的增加有关^[22-23]。因此,大多数临床医师和欧洲神经病学学会指南都建议严格控制心血管危险因素,并且避免在卒中发生前使用抗血小板药物,但可以在卒中或TIA发生后使用单一抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)^[24]。因此英国国家卒中临床指南2023版推荐CADASIL患者的心血管危险因素进行强化治疗,患有CADASIL和缺血性卒中或TIA的患者可行抗血小板治疗,防止继发性血管事件。2021年AHA/ASA指南和《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》暂未提及上述观点。

2.8 缺血性卒中伴脑微出血的抗血栓治疗 微出血国际协作网络纳入了20 322例服用抗血栓药物的缺血性卒中或TIA患者,发现即使患者脑内有10个及以上微出血(脑出血发生率为27/1000人年;缺血性卒中发生率为64/1000人年),或微出血呈严格脑叶分布提示脑淀粉样血管病(脑出血发生率为9/1000人年;缺血性卒中发生率为48/1000人年),缺血性卒中发生的绝对风险也超过了脑出血^[25]。因此英国国家卒中临床指南2023版推荐对于需要抗血栓治疗的缺血性卒中或TIA患者,脑微出血的存在(无论数量或分布如何)并不妨碍抗血栓治疗。2021年AHA/ASA指南和《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》未提出上述观点。

2.9 身体活动 英国国家卒中临床指南2023版推荐卒中患者无论年龄、卒中发病时间或神经缺损严重程度,都应根据其需求和偏好接受心肺功能训练或混合训练,持续10~20周,每周3~5次,每次至少30~40 min。《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》推荐具有活动能力的缺血性卒中或TIA患者,急性期后进行每周至少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类推荐,B级证据)^[8]。2021年AHA/ASA指南未提出上述观点。

3 总结

在卒中的长期管理与二级预防方面,英国国家卒中临床指南2023版较2016版相比在家庭血压监测、缺血性卒中患者降脂治疗、缺血性卒中患者合并卵圆孔未闭的治疗等多个方面提出了更为具体可行的推荐意见,有利于指导临床医师对患者进行卒中后的长期管理与二级预防。通过各国指南的横向对比,为指导我国卒中患者的二级预防提供了更多有利证据,利于患者获得更佳的预后,从而更好地回归社会。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] KERRY S M, MARKUS H S, KHONG T K, et al. Home blood pressure monitoring with nurse-led telephone support among patients with hypertension and a history of stroke: a community-based randomized controlled trial[J]. CMAJ, 2013, 185 (1) : 23-31.
- [2] OVAISI S, IBISON J, LEONTOWITSCH M, et al. Stroke patients' perceptions of home blood pressure monitoring: a qualitative study[J/OL]. Br J Gen Pract, 2011, 61 (590) : e604-e610[2023-08-01]. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X593893>.
- [3] HANLEY J, FAIRBROTHER P, MCCLOUGHAN L, et al. Qualitative study of telemonitoring of blood glucose and blood pressure in type 2 diabetes[J/OL]. BMJ Open, 2015, 5 (12) : e008896[2023-08-01]. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008896>.
- [4] 王伊龙, 陈玮琪, 刘欣如, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选)——第3章脑血管病高危人群管理[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18 (8) : 898-909. WANG Y L, CHENG W Q, LIU X R, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (second edition) (excerpt) —chapter three management of patients at high-risk of cerebrovascular diseases[J]. Chin J Stroke, 2023, 18 (8) : 898-909.
- [5] 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/OL]. Stroke, 2021, 52 (7) : e364-e467[2023-08-01]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
- [6] AMARENCO P, KIM J S, LABREUCHE J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2020, 382 (1) : 9.

- [7] LEE M, CHENG C Y, WU Y L, 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.
- [8] 刘丽萍, 周宏宇, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选)——第4章缺血性脑血管病临床管理推荐意见[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18 (8) : 910-933.
- LIU L P, ZHOU H Y, DUAN W Y, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (second edition) (excerpt) — chapter four clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18 (8) : 910-933.
- [9] RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART) : a randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10191) : 2613-2623.
- [10] 张谦, 冀瑞俊, 赵萌, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选)——第5章脑出血临床管理[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18 (9) : 1014-1023.
- ZHANG Q, JI R J, ZHAO M, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (second edition) (excerpt) —chapter five clinical management of intracerebral hemorrhage[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18 (9) : 1014-1023.
- [11] 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.
- [12] OLDGREN J, ASBERG S, HIJAZI Z, et al. Early versus delayed non-vitamin k antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING) : a registry-based randomized controlled noninferiority study[J]. *Circulation*, 2022, 146 (14) : 1056-1066.
- [13] CARROLL J D, SAVER J L, THALER D E, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12) : 1092-1100.
- [14] MEIER B, KALESAN B, MATTLE H P, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12) : 1083-1091.
- [15] FURLAN A J, 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.
- [16] LEE P H, SONG J K, KIM J S, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (20) : 2335-2342.
- [17] MAS J L, 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.
- [18] SØNDERGAARD L, KASNER S E, RHODES J F, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (11) : 1033-1042.
- [19] SAVER J L, CARROLL J D, THALER D E, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 37 (11) 7: 1022-1032.
- [20] RODRIGUES M A, SAMARASEKERA N, LERPINIÈRE C, et al. The edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (3) : 232-240.
- [21] BIFFI A, KURAMATSU J B, LEASURE A, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82 (5) : 755-765.
- [22] ADIB-SAMII P, BRICE G, MARTIN R J, et al. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals[J]. *Stroke*, 41 (4) : 630-634.
- [23] PETERS N, HOLTMANNSPÖTTER M, OPHERK C, et al. Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease[J]. *Neurology*, 2006, 66 (10) : 1517-1522.
- [24] MANCUSO M, ARNOLD M, BERSANO A, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (6) : 909-927.
- [25] WILSON D, AMBLER G, LEE K J, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack; a pooled analysis of individual patient data from cohort studies[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (7) : 653-665.

收稿日期: 2023-09-16

本文编辑: 彭涵瑜, 栾煜