DOI:10.16016/j.1000-5404.201411160

论著

阿司匹林联合氯吡格雷对缺血性轻度颈动脉狭窄患者脑卒中二级预防的作用

蒲明军,陈 军,杨伟业,张 超,周振华,史树贵,陈康宁 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经内科)

[摘要] **目的** 对比阿司匹林联合氯吡格雷与单用阿司匹林或氯吡格雷对症状性轻度颈动脉狭窄患者脑卒中二级预防的疗效及安全性。**方法** 纳入本科2009年1月至2013年8月诊断为症状性轻度颈动脉狭窄的患者,所有患者行全脑血管造影术(DSA)检查确诊狭窄率≤50%,给所有患者服用他汀类药物,联合服用抗血小板聚集药物阿司匹林和氯吡格雷的患者归为双联抗血小板药物组(双抗组),单用阿司匹林或氯吡格雷的患者归为单联抗血小板药物组(单抗组)。搜集入院时改良Rankin评分(mRS评分)、美国国立卫生研究院卒中神经功能残损量评分(NIHSS评分)及电话随访患者出院后1年内mRS评分情况、卒中复发及不良血管事件发生情况。**结果** 共搜集151例症状性轻度颈动脉狭窄患者,其中单抗组及双抗组分别为52、99例,排除10例失访患者,最终分别纳入48、93例患者进入分析。通过比较发现单抗组与双抗组同侧卒中复发率(分别为8.3%、2.1%)、非同侧卒中复发率(分别是2.1%、1.1%)、病死率(分别为4.1%、2.1%)无明显差异($P>0.05$),出血发生率(分别为0%、11.8%)有统计学差异($P<0.05$);同侧卒中复发组与卒中未复发组颈动脉狭窄率分别为(46.70±5.16)%、(34.70±9.31)%,斑块面积分别为(86.15±17.15)%、(44.88±52.59)%,两组间比较均有统计学差异($P<0.05$),而两组在最大颈动脉内膜中层厚度(IMT)值、不稳定斑块上无明显差异($P>0.05$)。**结论** 对颈动脉狭窄≤50%的症状性轻度颈动脉狭窄患者单用阿司匹林或氯吡格雷进行脑卒中二级预防可能更安全。

[关键词] 脑卒中;抗血小板聚集;颈动脉狭窄
[中图法分类号] R543.4; R743.301; R973.2 [文献标志码] A

Role of aspirin with clopidogrel in secondary prevention of stroke in symptomatic mildly carotid stenosis

Pu Mingjun, Chen Jun, Yang Weiye, Zhang Chao, Zhou Zhenghua, Shi Shugui, Chen Kangning (Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the efficacy and safety of aspirin and clopidogrel compared with them alone in secondary prevention of stroke of patients with symptomatic carotid mild stenosis. **Methods** Consecutive patients diagnosed as mild symptomatic carotid stenosis in our department from January 2009 to August 2013 were recruited in this study. Digital subtraction angiography (DSA) showed their stenosis was less than 50%. All patients took statins medication, and received combined antiplatelet drugs, aspirin and clopidogrel (double antiplatelet group), or aspirin or clopidogrel alone (mono antiplatelet group). Their modified Rankin score (mRS score), the US National Institutes of Health Stroke volume neurological impairments score (NIHSS score) at admission, and the recurrent stroke and the adverse vascular events within 1 year was collected. **Results** A total of 151 patients were enrolled, including 52 patients receiving mono-antiplatelet and 99 double-antiplatelet, and finally 48 and 93 patients were enrolled respectively for the 2 groups because 10 patients were lost during follow-up. The ipsilateral stroke recurrence rates were 8.3% and 2.1% respectively in mono-antiplatelet and double-antiplatelet group ($P>0.05$), while the non-ipsilateral recurrence of stroke rate were 2% and 1.1% ($P>0.05$), the incidences of bleeding were 0 and 11.8%

[基金项目] 第三军医大学校级课题(SWH2012LC0);重庆市科技计划项目(CSTC2010AA5042)
[通信作者] 陈康宁,电话:(023)68754154,E-mail: ckn_640827@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150319.0952.015.html(2015-03-19)

($P<0.05$). Significant difference was found in the carotid stenosis rate [(46.70 ± 5.16)% *vs* (34.70 ± 9.31)%, $P<0.05$] and extracranial carotid total plaque area [(86.15 ± 17.15)% *vs* (44.88 ± 52.59)%, ($P<0.05$)] between the patients with lateral stroke recurrence and those without, but not in maximum carotid intima-media thickness (IMT) and plaque feature ($P>0.05$). **Conclusion** Clopidogrel or aspirin also is more safe than combined them together in secondary prevention of stroke of patients with symptomatic carotid mild stenosis.

[**Key words**] ischemic stroke; antiplatelet; cartotid stenosis

Supported by the Project of Third Military Medical University (SWH2012LC0) and the Project of Science and Technology Plan of Chongqing (CSTC2010AA5042). Corresponding author: Chen Kangning, Tel: 86-23-68754154, E-mail: ckn_640827@126.com

缺血性脑血管病是常见病、多发病,其致残率、致死率均较高。颈动脉狭窄是导致缺血性脑卒中的重要而常见的原因。早在北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验[1](North American symptomatic carotid endarterectomy trail,NASCET)及欧洲颈动脉手术试验[2](European carotid surgery trial,ECST)就发现对于颈动脉狭窄率>50%的患者行颈动脉内膜剥脱术(CEA)效果优于单纯药物治疗,而对狭窄率≤50%患者由于并发症等情况不推荐血管内治疗。2014年美国卒中协会/美国心脏病管理协会(ASA/AHA)发表的缺血性卒中指南[3]已有明确的推荐,对颈动脉颅外段狭窄率>50%的患者推荐血管内治疗,而对颈动脉狭窄≤50%患者推荐药物治疗,但具体药物推荐还未明确。

抗血小板聚集治疗在脑卒中二级预防中的地位已经明确,阿司匹林在缺血性脑卒中的二级预防起了中流砥柱的作用[4-6],但有研究发现在症状性中到重度颈动脉狭窄患者单用阿司匹林在卒中二级预防中有较高的复发率。随着研究的进展,也有研究发现抗血小板聚集药物联合应用能减少卒中再发风险[7],但却增加不良事件的发生率[8]。同时,Markus等[9]发现给予小卒中(NIHSS评分≤3分)和短暂性脑缺血发作(TIA)患者药物治疗后,7 d内早期卒中再发风险高达8%~12%,但其研究纳入患者的颈动脉狭窄率均>50%;而目前就缺血性轻度颈动脉狭窄卒中二级预防的相关研究尚少,症状性轻度颈动脉狭窄患者的二级预防缺乏循证医学证据。因此,本研究回顾性分析阿司匹林联合氯吡格雷与单用阿司匹林或氯吡格雷在症状性轻度颈动脉狭窄患者二级预防中脑卒中复发及不良血管事件发生的情况,旨在为症状性轻度颈动脉狭窄患者进行脑卒中二级预防用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 方法

搜集我科2009年1月至2013年8月经DSA检查确诊为缺血性脑卒中的患者,共2 950例。颈部血管狭窄程度依据NASCET方法[1],其测量方法为测量远端正常动脉直径、狭窄侧动脉直径及狭窄近端动脉直径,狭窄率=(1-狭窄处直径/狭窄远端正常直径)×100%,测定其直径狭窄率≤50%计为轻度颈动脉狭窄,再结合临床分析诊断为症状性轻度颈动脉狭窄,最终筛选出151例患者。根据缺血性脑卒中单病种管理流程、缺血性脑卒中二级预防相关指南,所有患者服用他汀类药物,联合服用抗血小板聚集药物阿司匹林联合氯吡格雷的患者归为双联抗血小板药物组(双抗组),单用阿司匹林或氯吡格雷归为单联抗血小板药物组(单抗组)。

1.2 观察指标

搜集入院时改良Rankin评分(mRS评分)、美国国立卫生研究院卒中神经功能残损量评分(NIHSS评分)及电话随访患者出院后1年内mRS评分情况,其中mRS评分主要用于评定患者独立生活水平的残障功能,从0~6分,其评分越高表示患者残障功能越重;而NIHSS评分则用于评价脑卒中神经功能缺失情况,从0~42分,其分值越高提示神经功能残损越重。同时搜集入院时的颈部血管超声检查情况,包括颈动脉斑块面积、最大内膜中层厚度(IMT)及斑块性质,颈动脉斑块性质为通过超声测定两侧颈动脉中最大斑块纵切面面积之和;最大IMT值为经颈部血管超声检查测出,而颈动脉斑块性质则是通过超声检查颈动脉斑块回声性质测出,分为软斑、混合斑及硬斑块,其中强回声为硬斑,低或者等回声为软斑,混合回声为混合斑,前者属于稳定斑块,后两者属于不稳定斑块。

1.3 纳入、排除标准

纳入标准:①通过影像学及临床症状明确诊断为缺血性脑卒中;②所有患者行DSA检查明确颈动脉狭窄率≤50%;③发病时间<14 d;④年龄18~80岁。排除标准:①严重肝肾功能不全;②恶性肿瘤;③入院测血压>180/110 mmHg;④入院测血小板<100×10^9/L。

1.4 诊断

所有患者在结合其临床症状、头颅影像学检查

(CT、MRI)经神经科医师明确诊为脑梗死或TIA,再结合DSA及颈部血管超声检查确定为轻度颈动脉狭窄,其中缺血性卒中采用的诊断标准为1995年全国第四届脑血管疾病会议修订诊断标准[10],根据NASCET方法[1]测量其狭窄率≤50%计为轻度颈动脉狭窄。

1.5 危险因素

危险因素包括高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病及其服药情况、性别、吸烟、同型半胱氨酸等情况。

1.6 随访

搜集患者入院期间病情变化情况,电话随访患者出院后相关情况,观察患者主要终点事件为1年内同侧缺血性脑卒中(与患者入院相比症状为同侧)复发,次要终点事包括1年内两组之间mRS评分变化情况,非同侧缺血性卒中发生情况(与患者入院相比症状在对侧),安全性观察指标主要有出血(皮肤、牙龈、球结膜、脑出血、消化道出血)及冠心病发生情况,同时搜集患者出院后于我院随访的相关资料。其中10例患者因电话失访,未纳入统计,因此,最终共纳入141例患者进入分析。

1.7 统计学分析

利用SPSS 19.0统计软件分析,数据以$\bar{x} \pm s$表示,计量资料使用方差齐性检验,若方差齐则使用t检验,若方差不齐则使用秩和检验,计数资料使用χ^2检验及Fisher精确概率法。

2 结果

2.1 基线资料

共纳入141例患者,年龄(59.55±10.41)岁,其中男性113例,女性28例,脑梗死、TIA分别为128、13例;所有患者颈部血管狭窄率(通过DSA证实)为20%~50%,颈部血管超声检查提示软斑块、混合斑、硬斑块分别有56、28、18例,有73例测定了斑块面积,96例测定了IMT值,斑块总面积9~260.7 mm^2,最大IMT值1.6~4.2 mm,NIHSS评分0~6分,mRS评分0~4分;其中单抗组48例,双抗组93例(双联抗血小板聚集时间为5~20 d)。两组患者在基线资料无显著差异($P>0.05$,表1)。

2.2 抗血小板聚集药物对卒中复发的影响

经过1年的随访,单抗与双抗组中主要终点事件发生率分别为8.3%(4/48)、2.1%(2/93),在非同侧卒中复发方面分别为2.0%(1/48)、1.1%(1/93),尽管二者在统计学上无明显差异($P>0.05$),但从同侧卒中复发率看,双抗却有降低同侧卒中复发的趋势。

2.3 抗血小板聚集药物的安全性

单抗与双抗两组的病死率分别为4.1%(2/48)、2.1%(2/93),差异无统计学意义($P>0.05$),其中单抗组有1例因诊断为多发性骨髓瘤,于8个月后去世,还有1例因为卒中复发后并发肺部感染死亡;双抗组中有2例分别因为脑出血及卒中复发死亡。在出血发生率方面,单抗组与双抗组分别为0%(0/48)、11.8%(11/93),差异有统计学意义($P<0.05$),其中皮下出血(四肢、躯干等)共有5例,牙龈出血有4例,1例患者伴有球结膜出血,1例患者脑出血,同时,两组的急性冠脉综合征发生率分别为2.1%(1/48)、0%(0/93),差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,从安全性上看,二者在总体出血方面,双抗组高于单抗组,但是在致死(残)率方面却无明显差别。

2.4 神经功能的影响

在次要终点事件发生方面,单抗组与双抗组入院时mRS评分为1~4分,随访1年左右mRS评分为1~3分,而mRS评分≤2分(表示轻度残疾功能障碍)的患者比例差异无统计学意义($P>0.05$),说明两组在恢复至轻度残障功能方面无明显差异(表2)。

表1 症状性轻度颈动脉狭窄患者的基线特点

组别	n	性别(男性)[例(%)]	年龄(岁)	TIA[例(%)]	脑梗死[例(%)]	吸烟[例(%)]	狭窄率[(%)]	斑块面积(mm^2)	最大IMT值(mm)	高同型半胱氨酸血症[例(%)]	NIHSS≤3分[例(%)]	mRS≤2分[例(%)]
单抗	48	40(83.3)	60.35±11.35	6(12.5)	42(87.5)	25(52.1)	32.50±8.89	42.66±41.53	2.33±0.76	35(72.9)	40(83.3)	46(95.8)
双抗	93	73(78.5)	59.30±9.93	7(7.5)	86(92.5)	50(53.8)	35.21±10.02	48.13±57.68	2.39±0.70	64(68.8)	72(77.4)	81(87.1)

组别	n	发病到入院的时间(d)	高血压病[例(%)]	糖尿病[例(%)]	高脂血症[例(%)]	冠心病[例(%)]	钙离子拮抗剂[例(%)]	血管紧张素转化酶抑制剂[例(%)]	血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂[例(%)]	利尿剂[例(%)]
单抗	48	5.06±3.82	39(81.3)	12(25.0)	3(6.3)	1(2.1)	28(58.3)	2(4.2)	11(22.9)	2(4.2)
双抗	93	3.86±3.48	75(80.6)	19(20.4)	5(5.4)	4(4.3)	48(51.6)	4(4.3)	23(24.7)	4(4.3)

组别	n	β受体阻滞剂[例(%)]	α糖苷酶抑制剂[例(%)]	双胍类[例(%)]	磺脲类[例(%)]	格列奈类[例(%)]	胰岛素[例(%)]	软斑[例(%)]	混合斑[例(%)]	硬斑[例(%)]
单抗	48	0(0)	3(6.3)	1(2.1)	0(0)	2(4.2)	4(8.3)	18(37.5)	8(16.7)	6(12.5)
双抗	93	2(2.1)	7(7.5)	1(1.1)	4(4.3)	0(0)	11(11.8)	38(40.9)	20(21.5)	12(12.9)

表2 两组入院后和随访1年mRS评分情况(%)

时间	n	mRS=0分	mRS=1分	mRS=2分	mRS=3分	mRS=4分
入院						
单抗	48	35.4(17/48)	33.3(16/48)	27.1(13/48)	2.1(1/48)	2.1(1/48)
双抗	93	16.1(15/93)	38.7(36/93)	32.3(30/93)	12.9(12/93)	0(0/93)
1年						
单抗	48	81.3(39/48)	16.7(8/48)	0(0/48)	2.1(1/48)	0(0/48)
双抗	93	63.4(59/93)	37.6(35/93)	0(0/93)	0(0/93)	0(0/93)

2.5 卒中复发的相关因素

分析同侧卒中复发与卒中未复发两组在颈动脉狭窄率、颈动脉颅外段斑块总体面积、最大IMT值及不稳定斑块之间的差异时发现,颈动脉狭窄率、斑块面积在两组之间有明显差异($P<0.05$),而两组之间在不稳定斑块及最大IMT值方面无明显差异($P>0.05$,表3)。

表3 同侧卒中复发与卒中未复发组在颅外段血管狭窄率、颈动脉斑块面积、最大IMT值及斑块性质上的区别

组别	n	狭窄率(%)	斑块面积(mm^2)	最大IMT值(mm)	不稳定斑块(%)
同侧卒中复发	6	46.70±5.16	86.15±17.15	2.78±0.76	80.0(4/5)
卒中未复发	133	34.70±9.31	44.88±52.59	2.36±0.71	82.3(79/96)
P值		0.002	0.023	0.146	1.000

3 讨论

颈动脉狭窄是导致缺血性卒中的重要原因,而内科治疗在缺血性卒中二级预防中起到了决定性的作用。一项药物与支架植入在缺血性脑卒中伴颅内动脉狭窄的强化内科治疗二级预防的研究[11],将强化内科治疗推上了新的平台。Wang等[12]研究发现使用双抗能降低卒中的复发率却不增加不良事件的发生风险,为本研究奠定了重要的研究基础,但其入组患者未明确卒中发生机制。既往部分研究均采用颈部血管超声、头颈部CTA或MRA检查确定颈动脉狭窄情况,但其准确度均无DSA高。本研究纳入的是通过DSA检查明确颈动脉狭窄程度≤50%的患者,而且目前对轻度颈动脉狭窄患者进行脑卒中二级预防的研究尚少见。

3.1 缺血性卒中复发

本研究人群以小卒中患者为主(NIHSS评分≤3分),发现单抗与双抗在主要终点事件上无明显差异,但双联抗血小板聚集有降低同侧卒中复发的趋势。而Wang等[12]发现3周双联抗血小板聚集治疗在卒中复发方面优于单联抗血小板聚集(0.57% *vs* 0.81%,$P<0.01$),却未增加出血风险(0.3% *vs* 0.3%,$P>0.05$)。同时对在2005年及2010年发表的两篇关于双联抗血小板减少症状性颈动脉狭窄患者卒中微栓子检测的(CARESS/CLAIR)研究发现双联抗血小板聚集7 d在微栓子检出率方面优于单抗组,但其入组标准均为颈动脉狭窄率>50%的患者[7,9]。2012年的双联与单联抗血小板聚集在脑卒中二级预防方面的荟萃分析发现双联抗血小板聚集在脑卒中二级预防方面疗效优于单抗[13]。同年发表在《新英格兰医学杂志》上的双联抗血小板聚集治疗在腔隙性脑梗死的作用(SPS3)研究[14]发现二者在预防卒中复发方面无明显差别。而本研究脑卒中按TOAST分型,以大动脉粥样硬化性脑卒中为主,即以动脉到动脉的栓子为其主要发病机制,SPS3研究入组的主要为小血管闭塞性脑卒中患者,因此提示发病机制可能与预后存在相关关系;同时本研究与其研究相比双联抗血小板聚集时间相对较短,因此卒中的复发风险可能增加。

3.2 抗血小板聚集治疗的安全性

文献[11,13]报道双联与单联抗血小板聚集治疗并未增加患者的出血风险,本研究发现双联抗血小板聚集治疗的出血风险高于单抗,但重度致残(死)率两组却无明显差异,与其结果类似,证明了抗血小板聚集治疗在缺血性脑卒中治疗的安全性。然而也有研究发现双联抗血小板聚集治疗的重大出血发生率高于单抗治疗[14-15],我们认为原因在于这两项研究的双联抗血小板聚集时间较长(双联抗血小板聚集时间分别为3.4年、18个月)会导致出血发生率增高。由于本研究使用了强化内科治疗即入院时首次服药使用了负荷剂量抗血小板聚集药物,故可增加整体出血的发生风险,但双联抗血小板聚集时间为5~20 d,时间较短,且这部分患者多以小卒中为主,故可能未增加重度致残(死)率的发生。

3.3 动脉粥样硬化与卒中复发

文献[16-18]报道卒中复发与颈动脉狭窄率、斑块面积、最大IMT值及斑块性质之间存在相关性,本研究结果提示颈动脉狭窄率、斑块面积在同侧卒中复发组中高于卒中未复发组,但未发现两组之间在最大IMT值及不稳定斑块上的差别。总结原因可能是其研究的颈动脉狭窄率多为中到重度,而本研究为轻度颈动脉狭窄,同时颈动脉颅内段斑块情况在超声下不能探及。

由于本研究为回顾性研究,有10例患者失访(失访率约7.1%),在统计学允许范围内。通过电话随访患者情况,真实记录所有患者卒中复发及不良事件发生情况。尽管大部分患者坚持服药,但仍有部分患者依从性较差,存在漏服及间断服药情况,同时院外卒中

危险因素控制情况不详,可能对卒中复发及不良事件发生造成一定影响;但本研究纳入的患者皆为轻度颈动脉狭窄,其颈动脉狭窄经过DSA证实,部分经DSA检查证实有狭窄但在颈动脉颅内段,而颈部血管超声不能探及其情况。本研究中所有患者经过综合分析后得出颈动脉狭窄为其最可能责任灶,但不能排除主动脉弓性等其他原因性脑卒中可能,一定程度上可能会对结果造成影响,但也为症状性轻度颈动脉狭窄的治疗提供了依据。

本研究发现,对于症状性轻度颈动脉狭窄患者,联合使用阿司匹林和氯吡格雷与单用阿司匹林或氯吡格雷进行脑卒中二级预防相比,在降低卒中复发率方面并无明显差别,且联合使用阿司匹林和氯吡格雷有增加出血发生的风险,故单用阿司匹林或氯吡格雷进行脑卒中二级预防可能更安全。本研究为回顾性分析,要进一步证实这一结果,需行前瞻性、随机、对照试验来进一步证明不同药物治疗在轻度颈动脉狭窄患者中进行脑卒中二级预防的疗效及安全性。

参考文献:

[1] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. N Engl J Med, 1991, 325(7): 445-453.

[2] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. 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.

[3] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, *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.

[4] International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke[J]. Lancet, 1997, 349(9065): 1569-1581.

[5] Rothwell P M, Buchan A, Johnston S C. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(4): 323-331.

[6] ESPRIT Study Group, Halkes P H, van-Gijn J, *et al*. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 115-124.

[7] Wong K S, 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.

[8] Bhatt D L, Fox K A, Hacke W, *et al*. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1706-1717.

[9] Markus H S, Droste D W, 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.

[10] 中华神经科学会、中华神经外科学会. 脑血管疾病分类(1995)(中、英文)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 376-378.

[11] Chimowitz M I, Lynn M J, Derdeyn C P, *et al* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 993-1003.

[12] Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al*. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2013, 369(1): 11-19.

[13] Geeganage C M, Diener H C, Algra A, *et al*. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Stroke, 2012, 43(4): 1058-1066.

[14] The SPS3 Investigators, Benavente O R, Hart R G, *et al*. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke [J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 817-825.

[15] Diener H C, Bogousslavsky J, Brass L M, *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.

[16] 赵霞, 张建岭, 单和平, 等. 缺血性脑卒中复发相关因素分析[J]. 河北医科大学学报, 2010, 31(2): 204-206.

[17] Mathiesen E B, Johnsen S H, Wilsgaard T, *et al*. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study[J]. Stroke, 2011, 42(4): 972-978.

[18] 丁作鹏, 何年安, 赵志宏, 等. 彩色多普勒超声检查颈动脉IMT及斑块与缺血性脑卒中的相关性分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(10): 1697-1699.

(**收稿**:2014-11-17;**修回**:2015-01-08)

(编辑 王小寒)