

不同抗凝状态非瓣膜性心房颤动患者发生急性缺血性卒中的临床特征分析

薛素芳 董静 娜日苏 王秋佳 魏敏

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者:薛素芳,Email:sufangxue0216@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.06.008

【摘要】目的 探讨既往接受口服抗凝治疗的非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者发生急性缺血性卒中(AIS)的临床特征。**方法** 回顾性分析单中心患者登记研究(NCT04080830)中2016年1月至2021年12月在首都医科大学宣武医院神经内科住院的合并NVAF的AIS患者数据,根据发病前抗凝状态将患者分为未抗凝组、充分抗凝组和抗凝不足组,比较3组患者的临床特征。**结果** 共纳入749例合并NVAF的AIS患者,其中未抗凝组661例,充分抗凝组33例,抗凝不足组55例。充分抗凝组出现大面积脑梗死的比例、初始和出院时的美国国家卫生研究院卒中量表评分均低于未抗凝组[15.2%(5/33)比34.2%(226/666)、4.00(1.00, 7.50)分比8.00(3.00, 15.00)分、2.00(0, 5.00)分比4.00(1.00, 12.00)分],出院时改良Rankin量表评分 ≤ 2 的比例高于未抗凝组[66.7%(22/33)比44.0%(226/666)],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。充分抗凝组和抗凝不足组的静脉溶栓比例低于未抗凝组[3.0%(1/33)、3.6%(2/55)比5.6%(37/666)],差异有统计学意义($P < 0.01$)。充分抗凝组存在心源性/大动脉粥样硬化性卒中型的AIS病因的患者比例高于未抗凝组和抗凝不足组[42.4%(14/33)比21.8%(144/666)、16.4%(9/55)],差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 既往充分抗凝治疗与NVAF患者发生AIS后卒中严重程度较低和出院时功能预后较好相关,竞争性大动脉粥样硬化性AIS发生机制可能是充分抗凝治疗未能有效防控NVAF患者AIS风险的原因之一。

【关键词】 卒中; 心房颤动; 抗凝; 竞争性卒中机制

Clinical characteristics of acute ischemic stroke in non-valvular atrial fibrillation patients with different anticoagulation status Xue Sufang, Dong Jing, Na Risu, Wang Qiujia, Wei Min

Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Xue Sufang, Email: sufangxue0216@163.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of acute ischemic stroke (AIS) in non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients with prior anticoagulant therapy. **Methods** Data of NVAF patients with AIS hospitalized in the Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University from January 2016 to December 2021 in the observational study (NCT04080830) was retrospectively analyzed. Patients were divided into the non-anticoagulant, adequate anticoagulant and insufficient anticoagulant groups according to anticoagulant status before onset. The clinical characteristics were compared among the three groups. **Results** A total of 749 AIS patients with NVAF were recruited, including 661 in non-anticoagulant group, 33 in adequate anticoagulant group and 55 in insufficient anticoagulant group. The rates of massive infarction and the scores of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission and discharge of the adequate anticoagulant group were lower than those of the non-anticoagulant group [15.2%(5/33)vs 34.2%(226/666), 4.00(1.00, 7.50)vs 8.00(3.00, 15.00), 2.00(0, 5.00)vs 4.00(1.00, 12.00)]. The proportion of patients with scores of Modified Rankin Scale (mRS) ≤ 2 at discharge in the adequate anticoagulant group were higher than that in the non-anticoagulant group [66.7%(22/33)vs 44.0%(226/666)]. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The proportion of intravenous thrombolysis in the adequate anticoagulant group and the insufficient anticoagulant group was lower than that in the non-anticoagulant group [3.0%(1/33) and 3.6%(2/55)vs 5.6%(37/666)], and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Compared with the non-anticoagulant group and the insufficient anticoagulant group, patients in the adequate anticoagulant group had

higher rates of cardioembolic/ large-artery AIS [42.4%(14/33)vs 21.8%(144/666) and 16.4%(9/55), $P < 0.01$].

Conclusions Adequate anticoagulant therapy in NVAF patients might be associated with milder ischemic stroke severity and better outcomes at discharge. The mechanism of competitive large artery atherosclerosis induced AIS may be one of the reasons why adequate anticoagulant treatment fails to effectively prevent and control AIS risk in NVAF patients.

【 Key words 】 Stroke; Atrial fibrillation; Anticoagulant therapy; Competing stroke mechanism

非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)是缺血性卒中的病因之一^[1], 20%~30%的缺血性卒中与NVAF有关。口服抗凝治疗是心房颤动患者卒中预防的核心策略。研究表明, 抗凝治疗可使心房颤动患者的卒中风险降低近70%, 并使全因死亡风险降低约25%^[2]。然而尽管进行抗凝治疗, 心房颤动患者仍有较大的残余卒中风险。数据显示, 一级和二级预防抗凝治疗后, 患者的年卒中发生率分别为0.7%和2.3%^[3-6]。如何有效管理抗凝治疗下心房颤动患者的残余缺血性卒中风险成为日常临床实践中的一个重要挑战。既往研究表明, 即使接受抗凝治疗仍会发生卒中的原因可能包括抗凝剂量不足、患者治疗依从性差或卒中机制为非心源性栓塞^[7-8]。国外的一项研究显示, 在老年NVAF患者中, 接受口服抗凝治疗的患者脑梗死后症状较轻, 疾病预后较好^[9]。但较少有研究探讨我国正在接受口服抗凝治疗的NVAF患者出现急性缺血性卒中的临床特征及其可能病因的机制。

缺乏抗凝治疗是国内NVAF患者发生卒中的主要原因。但近年来随着直接口服抗凝药在我国的应用, 采用口服抗凝剂预防卒中心房颤动患者的例数稳步增加, 尤其是卒中风险较高的心房颤动患者^[10]。因此, 推测急性缺血性卒中发病前正在接受抗凝治疗的心房颤动患者数量也将相应地增加^[11-12]。本研究分析正在口服抗凝治疗的NVAF患者发生急性缺血性卒中的临床特征和可能的缺血性卒中机制, 为进一步提高NVAF患者的卒中风险防控水平提供参考。

一、对象与方法

1. 研究对象: 连续纳入急性缺血性卒中合并心房颤动患者登记研究(NCT04080830)中, 2016年1月1日至2021年12月31日于首都医科大学宣武医院神经内科住院的合并NVAF的急性缺血性卒中患者的资料进行回顾性分析。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁。(2) 符合急性缺血性卒中和NVAF的诊断。急性缺血性卒中的诊断依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[13], 即急性起病, 多数存在局灶性神经功能缺损(少数为全面性), 影像学出现责任病灶, 症

状和(或)体征持续24 h以上; 排除非血管性病因; 头部CT和(或)MRI排除脑出血。NVAF的诊断标准为无风湿性二尖瓣狭窄、机械或生物瓣膜或修复术后的心房颤动^[14]。(3) 入院时急性缺血性卒中发病14 d内发生的NVAF。(4) 有完整和可提取的临床资料。因卒中复发而多次住院的患者仅记录1次。本研究已获得首都医科大学宣武医院伦理委员会审批(伦理编号: [2020]093号), 所有患者或其家庭成员均签署了知情同意书。

2. 资料收集: (1) 人口学资料。包括性别、年龄、体重指数。(2) 卒中危险因素及既往病史。包括高血压病、糖尿病、高脂血症、脑梗死/短暂性脑缺血发作、颅内出血、心功能不全、冠心病、活动性恶性肿瘤、吸烟和饮酒史。(3) 临床特征。包括发病形式、改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分^[15]、卒中前NIHSS评分^[16]。(4) 实验室检查指标。包括血小板计数、肝功能、血清肌酐、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白。(5) 神经结构和血管成像。包括是否存在大面积脑梗死、是否合并动脉粥样硬化性脑血管狭窄。本研究中合并的动脉粥样硬化性脑血管狭窄包括颅外和颅内的动脉粥样硬化性狭窄, 并按照是否是梗死的潜在责任血管分为潜在责任性和非责任性脑血管狭窄, 存在潜在责任性脑血管狭窄者被认为同时存在大动脉粥样硬化性和心源性缺血性脑卒中病因。大脑动脉由于急性心源性栓塞而导致近端狭窄闭塞性病变或出现血管信号降低, 则不认为具有真正脑血管动脉粥样硬化性狭窄/闭塞。(6) 急性期再灌注治疗。包括静脉溶栓、机械血栓切除术(mechanical thrombectomy, MT)。(7) 症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)。如果颅内出血导致患者临床症状恶化, NIHSS评分增加 ≥ 4 分, 根据欧洲急性脑卒中协作研究(ECASS) II标准将其定义为sICH。(8) 出院结局。包括出院时NIHSS、mRS评分和住院期间死亡。(9) 心房颤动卒中风险。采用CHA₂DS₂-VASc进行评估, 其中充血性心力衰竭1分、高血压病1分、年龄65~74岁1分或 ≥ 75 岁2分、糖尿病1分、既往卒中或短暂性脑缺血发作2分、血管疾病1

分和女性1分,总分为9分。(10)抗凝出血风险。采用HAS-BLED进行评估,其中高血压病1分、肾/肝功能异常各1分、卒中/出血史或易感各1分、不稳定的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)1分、高龄(年龄>65岁)1分和伴随药物/酗酒各1分,总分为9分。(11)卒中病因分型。结合是否合并责任动脉硬化性狭窄/闭塞和梗死的结构影像学特征,按照TOAST分型分为心源性卒中型和病因不确定的心源性复合/大动脉粥样硬化性卒中型、心源性复合/小动脉闭塞性卒中型。其他相关疾病或危险因素的详细诊断或评估标准参考文献[17]。

3. 分组方法:根据急性缺血性卒中发病前抗凝状态,将患者分为未抗凝组、充分抗凝组、抗凝不足组3组。既往抗凝治疗指卒中前服用处方抗凝剂以长期预防卒中的患者,不包括非持续性服药患者或卒中时因有医疗情况暂停的患者。抗凝不足定义为自我报告的不依从性(卒中前3 d内抗凝剂摄入缺失史)、入院时抗凝活性低[即华法林治疗的 $INR < 1.7$]、以低于单个直接口服抗凝药说明书或指南要求的剂量或频率给药^[14]。充分抗凝定义为患者服用处方抗凝剂以长期预防卒中,且不满足任何一条抗凝不足的情况。

4. 统计学方法:采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验。采用Bonferroni法进行事后两两比较。计数资料用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。分别以出院评分、住院期间死亡为因变量,以既往抗凝状态为自变量,采用多因素多项Logistic模型控制混杂因素(包括人口学资料、卒中危险因素及既往病、卒中前mRS评分、实验室检查指标、CHA₂DS₂-VASc和HAS-BLED评分以及急性期再灌注治疗为协变量)进一步分析既往抗凝状态对出院结局的影响。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 3组患者的一般资料:共纳入749例合并NVAF的急性缺血性卒中患者,其中未抗凝组661例,充分抗凝组33例,抗凝不足组55例。3组患者的HAS-BLED评分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。3组患者年龄、性别、卒中危险因素和既往病史、实验室检查指标和CHA₂DS₂-VASC评分比较,差异均无统计学

意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

2. 3组患者的卒中严重程度和出院结局:(1)卒中严重程度。3组患者初始NIHSS评分、大面积脑梗死出现率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较结果显示,充分抗凝组和未抗凝组的初始NIHSS评分和大面积脑梗死出现率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)出院结局。充分抗凝组患者出院时NIHSS评分低于未抗凝组,mRS评分 ≤ 2 分的比例高于未抗凝组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而抗凝不足组与未抗凝组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。充分抗凝组出院时mRS评分 ≤ 2 分的比例高于抗凝不足组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而两组出院时的NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

多项Logistic回归分析结果显示,相较于不抗凝,充分抗凝与出院时NIHSS评分($OR=0.864$, $95\%CI: 0.783 \sim 0.953$, $P=0.004$)和mRS评分 ≤ 2 分($OR=2.706$, $95\%CI: 1.145 \sim 6.391$, $P=0.023$)存在独立相关性;相对于不抗凝,抗凝不足与出院时NIHSS评分($OR=0.962$, $95\%CI: 0.920 \sim 1.005$, $P=0.083$)和mRS评分 ≤ 2 分($OR=1.066$, $95\%CI: 0.562 \sim 2.022$, $P=0.845$)不存在独立相关性。

3. 3组患者急性再通治疗(静脉溶栓、MT)和sICH情况:抗凝不足组和充分抗凝组的急性期静脉溶栓治疗率低于未抗凝组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。3组患者的急性期MT治疗率和sICH发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

4. 3组患者共存脑动脉粥样硬化性狭窄和病因分型:未抗凝组和抗凝不足组患者卒中病因分型的分布与充分抗凝组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);而抗凝不足组与未抗凝组的卒中病因分型分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。未抗凝组和抗凝不足组的心源性/大动脉粥样硬化性卒中患者比例低于充分抗凝组,心源性卒中比例高于充分抗凝组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

讨论 目前,国内关于既往接受抗凝治疗的NVAF患者仍发生缺血性卒中的数据较少。本研究回顾性分析了既往接受抗凝治疗的NVAF患者的临床数据,发现与未抗凝患者相比,充分抗凝患者发生急性缺血性卒中的严重程度较轻,大面积梗死发生率较低,出院时功能预后较好;与未抗凝组相比,充分抗凝组和抗凝不足组的急性期静脉溶栓治疗率较低,而3组的机械取栓比例相当;与未抗凝组和抗凝不足组相比,充分抗凝组患者更易存在心源性/

表1 3组合并NVAF的急性缺血性卒中患者的一般资料比较

项目	未抗凝组(n=661)	充分抗凝组(n=33)	抗凝不足组(n=55)	χ^2/F 值	P值
年龄≥75岁[例(%)]	298(45.1)	10(30.3)	24(43.6)	2.794	0.247
女性[例(%)]	252(38.1)	12(36.4)	23(41.8)	0.715	0.699
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.91 ± 3.63	25.12 ± 3.46	24.98 ± 3.68	0.092	0.912
糖尿病[例(%)]	239(36.2)	16(51.5)	16(29.1)	3.361	0.186
高脂血症[例(%)]	303(45.8)	15(45.5)	25(45.5)	0.005	0.998
高血压病[例(%)]	463(70.0)	29(87.9)	41(74.5)	5.202	0.074
冠心病[例(%)]	290(43.9)	13(39.4)	24(43.6)	0.256	0.880
心功能不全[例(%)]	52(7.9)	1(3.0)	4(7.3)	1.055	0.590
颅内出血[例(%)]	22(3.3)	0	1(1.8)	1.483	0.476
脑梗死/短暂性脑缺血发作[例(%)]	164(24.8)	11(33.3)	19(34.5)	3.501	0.174
活动性恶性肿瘤[例(%)]	19(2.9)	1(3.0)	0	1.631	0.442
卒中前mRS评分≥3分[例(%)]	17(2.6)	3(9.1)	1(1.8)	5.113	0.078
吸烟[例(%)]	224(33.9)	10(30.3)	21(38.2)	0.632	0.729
饮酒[例(%)]	183(27.7)	8(24.2)	15(27.3)	0.188	0.910
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.42 ± 1.36	2.29 ± 1.05	2.14 ± 0.72	2.513	0.082
糖化血红蛋白(% , $\bar{x} \pm s$)	6.54 ± 2.40	6.62 ± 1.50	6.37 ± 1.35	0.145	0.933
血清肌酐≥200 μmol/L[例(%)]	5(0.8)	0	1(1.8)	0.999	0.607
肝功能异常[例(%)]	11(1.7)	0	1(1.8)	0.570	0.752
血小板计数≤100×10 ⁹ /L[例(%)]	9(1.4)	0	3(5.5)	5.958	0.075
血红蛋白≤90 g/L[例(%)]	19(2.9)	0	2(3.6)	1.104	0.576
CHA ₂ DS ₂ -VASc评分(分, $\bar{x} \pm s$)	5.43 ± 1.69	5.52 ± 1.48	5.51 ± 1.40	0.123	0.884
HAS-BLED评分(分, $\bar{x} \pm s$)	3.02 ± 0.93	3.21 ± 1.02	3.42 ± 1.18 ^a	5.040	0.007

注：^a与未抗凝组比较， $P < 0.05$ ；NVAF非瓣膜性心房颤动；mRS改良Rankin量表

表2 3组合并NVAF的急性缺血性卒中患者的主要临床特征比较

项目	未抗凝组(n=661)	充分抗凝组(n=33)	抗凝不足组(n=55)	F/χ^2 值	P值
初始NIHSS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.00(3.00, 15.00)	4.00(1.00, 7.50)	7.00(2.00, 15.00)	12.150	0.002 ^{ab}
出院时NIHSS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.00(1.00, 12.00)	2.00(0, 5.00)	3.50(1.00, 9.75)	11.341	0.003 ^a
出院时mRS评分≤2分[例(%)]	291(44.0)	22(66.7)	23(41.8)	6.736	0.034 ^{ab}
住院期间死亡[例(%)]	13(2.0)	1(3.0)	3(5.5)	2.875	0.238
大面积脑梗死[例(%)]	226(34.2)	5(15.2)	14(25.5)	8.471	0.014 ^a
静脉溶栓[例(%)]	222(33.6)	1(3.0)	9(16.4)	19.652	<0.001 ^{ac}
机械血栓切除术[例(%)]	91(13.8)	3(9.1)	7(12.7)	0.089	0.956
症状性颅内出血[例(%)]	37(5.6)	1(3.0)	2(3.6)	0.751	0.687
合并动脉粥样硬化性脑血管狭窄[例(%)]	241(36.5)	15(45.5)	24(43.6)	2.078	0.354
卒中病因分型[例(%)]					
心源性卒中型	509(77.0)	19(57.6)	44(80.0)		
心源性/大动脉粥样硬化性卒中型	144(21.8)	14(42.4)	9(16.4)	13.842	0.008 ^{ab}
心源性/小动脉闭塞性卒中型	8(1.2)	0	2(3.6)		

注：^a未抗凝组与充分抗凝组比较， $P < 0.05$ ；^b充分抗凝组与抗凝不足组比较， $P < 0.05$ ；^c未抗凝组与抗凝不足组比较， $P < 0.05$ ；NVAF非瓣膜性心房颤动；NIHSS美国国立卫生研究院卒中量表；mRS改良Rankin量表

大动脉粥样硬化性的缺血性脑卒中病因，但合并脑动脉粥样硬化性狭窄的出现率类似。

既往研究显示，与发病前未接受抗凝治疗的患者相比，接受口服抗凝治疗的NVAF患者发生缺血性卒中后的症状较轻，预后较好^[8-9]。本研究结果显示，与未抗凝NVAF患者相比，仅接受充分抗凝治疗患者的卒中严重程度较轻，大面积梗死发生率

较低，出院时预后较好；而抗凝治疗不足患者与未抗凝组患者比较，差异无统计学意义。本研究结果进一步强调了NVAF患者规范抗凝的重要性。抗凝不仅可以降低NVAF患者的卒中风险，一旦发生卒中，也可能有利于降低卒中严重程度并改善患者出院时功能预后。然而，这种治疗获益仅在充分抗凝时出现，抗凝不足则无法为NVAF患者提供有效

保护。本研究结果显示,合并NVAF的急性缺血性卒中患者发病前已经接受抗凝治疗的比例为11.7%(88/749),低于既往研究报道^[18]。一项在2011—2014年对韩国和日本人群进行的研究显示,20%合并NVAF的急性缺血性卒中患者在发病前已经接受抗凝治疗^[19];而一项在2014—2019年对瑞士人群进行的研究显示,这一比例高达38%^[12]。以上数据提示,我国NVAF患者接受抗凝治疗预防卒中患者的比例可能仍然较低。为降低NVAF患者的卒中发生风险,降低卒中发生后严重程度并改善功能预后,积极规范NVAF患者抗凝治疗以达到充分抗凝水平可能是国内非常迫切的任务。

急性期再通治疗包括静脉溶栓和MT,可以有效改善缺血性卒中患者的功能预后,减少缺血性卒中后严重残疾^[20]。依据当前美国心脏协会/美国卒中协会指南,发病前使用华法林抗凝(如INR > 1.7)和48 d内正在接受新型口服抗凝药物治疗是急性期静脉溶栓的相对禁忌证;对于MT的治疗,通常需要进行风险-效益评估^[20]。本研究结果显示,与非抗凝治疗组相比,发病前存在抗凝治疗(无论充分或不足)患者急性期接受静脉溶栓治疗的比例降低;而3组在发病前不同抗栓状态的MT治疗率比较,差异无统计学意义。由于本研究中缺乏关于静脉溶栓和MT治疗患者的详细信息,例如从出现症状到就诊时间,因此无法完全判断静脉溶栓和MT治疗率是否受到急性期再通治疗适应证的其他因素影响。但国外一项研究充分考虑了患者静脉溶栓和MT治疗适应证情况,也报告了类似结果^[12],因此这些结果提示由于担心sICH风险增加,既往抗凝治疗似乎是急性期进行静脉溶栓治疗的一个主要阻碍因素,与指南的推荐一致。但既往抗凝治疗在临床中似乎并不影响急性期进行血管内MT治疗的临床决策,这个结果可以减少临床医生由于既往抗凝治疗影响急性期再通治疗的担心。本研究中充分抗凝组患者出院时结局更好的结果不排除存在充分抗凝组进行MT治疗较未抗凝/抗凝不充分组效果更好的可能性。但因为进行MT患者的例数相对较少,另外本研究没有记录详细的MT治疗后血管再通状态及神经功能损害评价,因此未做进一步分析和验证,将在以后的研究中做进一步分析和探讨。

随着CHA₂DS₂-VASc评分的增加,NVAF患者的卒中风险增加^[21-22]。其包含的评分因素大多数也是动脉粥样硬化危险因素,因此合并NVAF的缺血性卒中患者存在共存脑动脉粥样硬化性狭窄现

象较为常见。相关研究提示,部分NVAF患者合并缺血性卒中是由竞争性卒中机制引起,而与心房颤动相关的心源性机制无关^[23-25]。本研究结果显示,37.3%(280/749)的合并NVAF的急性缺血性卒中患者存在动脉粥样硬化性脑血管狭窄,与既往报道的20%~50%一致^[26-28]。另外,本研究结果显示,急性缺血性卒中发病前抗凝治疗情况不同的NVAF患者的脑动脉粥样硬化狭窄出现率比较,差异无统计学意义,但充分抗凝组心源性/大动脉粥样硬化性卒中患者的比例更高,心源性卒中患者的比例更低,提示竞争性大动脉粥样硬化性卒中机制可能对抗凝的卒中防控效果造成不利影响。因此,对NVAF患者进行详细检查,明确合并的潜在非心源性卒中机制,提供额外的病因治疗可能是必要的,需要进一步研究针对性探讨。本研究结果显示,在充分抗凝的情况下,NVAF相关性的心源性栓塞仍然是主要的缺血性脑卒中病因,占57.6%,与既往研究结果相似,即使不存在竞争性卒中机制情况下,充分抗凝下仍发生缺血性卒中的患者的卒中风险本身就高于其他NVAF患者^[19]。然而本研究中急性缺血性卒中发病前抗凝治疗情况不同的NVAF患者的CHA₂DS₂-VASc评分差异无统计学意义,提示存在一些其他风险因素,比如心房型心肌病^[29]或抗凝药物药代动力学和药效学的个体间差异^[30],导致抗凝药物抵抗,进而导致抗凝失败,因此仍需进一步优化针对NVAF的精准风险评估和抗凝治疗。

本研究存在以下局限性:作为一项单中心研究,本研究纳入的样本量较小,入组患者可能无法代表总人群,每组间基线偏差也未得到完美控制。另外,尽管脑血管动脉硬化性狭窄的诊断均由有经验的研究人员进行确定,但因为同时存在心房颤动,难以完全除外由心源性栓塞导致脑动脉狭窄/闭塞的可能性,故可能引起部分患者的病因分类错误。

综上所述,接受充分抗凝治疗可能降低NVAF患者发生急性缺血性卒中时的严重程度并改善出院结局。在一级和二级卒中预防实践中,持续提升NVAF患者的规范抗凝比例对于减少卒中发生和改善卒中预后均有重要意义;同时,存在竞争性大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中病因可能降低抗凝治疗防控卒中的有效性,需进一步加强针对合并NVAF的急性缺血性卒中患者的临床和基础研究,建立NVAF患者的个体化的卒中风险评估和精准防治新策略。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验构思与设计、论文撰写、文献收集、论文修订、审校为薛素芳, 研究实施、资料收集为董静、娜日苏、王秋佳、魏敏

参 考 文 献

- [1] Boursier-Bossy V, Zuber M, Emmerich J. Ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: when to introduce anticoagulant therapy? [J]. *J Med Vasc*, 2020, 45(2): 72-80. DOI: 10.1016/j.jdmv.2020.01.153.
- [2] Rohla M, Weiss TW, Pecun L, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational prevention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e022478. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022478.
- [3] Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12): 1157-1163. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X.
- [4] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 315-322. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
- [5] Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 503-511. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3.
- [6] Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Outcomes with Edoxaban Versus Warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48) [J]. *Stroke*, 2016, 47(8): 2075-2082. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013540.
- [7] Stretz C, Wu TY, Wilson D, et al. Ischaemic stroke in anticoagulated patients with atrial fibrillation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(11): 1164-1172. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323963.
- [8] Fernandes L, Sargento-Freitas J, Milner J, et al. Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: why does it happen? [J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2019, 38(2): 117-124. DOI: 10.1016/j.repc.2018.06.004.
- [9] Deguchi I, Osada T, Takahashi S. Association between oral anticoagulants and stroke severity at onset in elderly patients with cardioembolic stroke due to non-valvular atrial fibrillation [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(3): 106264. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106264.
- [10] Shang L, Zhang Y, Zhao Y, et al. Contemporary oral anticoagulant therapy of patients with atrial fibrillation in China: status, obstacles, and strategies for improvement [J]. *Biosci Trends*, 2022, 16(5): 317-329. DOI: 10.5582/bst.2022.01278.
- [11] Purrucker JC, Hölscher K, Kollmer J, et al. Etiology of ischemic strokes of patients with atrial fibrillation and therapy with anticoagulants [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2938. DOI: 10.3390/jcm9092938.
- [12] Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, et al. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(1): 42-53. DOI: 10.1002/ana.25917.
- [13] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials [J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1538-1541. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1538.
- [14] Lyden PD, Lu M, Levine SR, et al. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity [J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1310-1317. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1310.
- [15] 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. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [16] 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.
- [17] Xue S, Qiu X, Wei M, et al. Changing trends and factors influencing anticoagulant use in patients with acute ischemic stroke and NVAf at discharge in the NOACs era [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(2): 106905. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106905.
- [18] Polymeris AA, Meinel TR, Oehler H, et al. Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(6): 588-598. DOI: 10.1136/jnnp-2021-328391.
- [19] Tanaka K, Koga M, Lee KJ, et al. Atrial fibrillation-associated Ischemic stroke patients with prior anticoagulation have higher risk for recurrent stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(4): 1150-1157. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027275.
- [20] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
- [21] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation [J]. *JAMA*, 2001, 285(22): 2864-2870. DOI: 10.1001/jama.285.22.2864.
- [22] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-

272. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
- [23] Lehtola H, Airaksinen K, Hartikainen P, et al. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation; concomitant carotid artery stenosis doubles the risk[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(5): 719-725. DOI: 10.1111/ene.13280.
- [24] Chang YJ, Ryu SJ, Lin SK. Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 13(1): 16-20. DOI: 10.1159/000047740.
- [25] Benbir G, Uluduz D, Ince B, et al. Atherothrombotic ischemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109(6): 485-490. DOI: 10.1016/j.clineuro.2007.03.009.
- [26] Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation; frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies[J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(1): 39-43. DOI: 10.1159/000016023.
- [27] Evans A, Perez I, Yu G, et al. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation?[J]. Stroke, 2001, 32(12): 2828-2832. DOI: 10.1161/hs1201.099520.
- [28] Evans A, Perez I, Yu G, et al. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation; lessons from clinical practice[J]. Stroke, 2000, 31(9): 2106-2111. DOI: 10.1161/01.str.31.9.2106.
- [29] King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(11): 1311-1321. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.758.
- [30] Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: a systematic review[J]. J Pers Med, 2021, 11(1): 37. DOI: 10.3390/jpm11010037.

(收稿日期: 2023-03-06)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2023年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160