

· 标准与指南 ·

## 2011 年 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS 颅外颈动脉和椎动脉疾病患者处理指南

美国心脏病学会基金会/美国心脏协会实践指南顾问委员会、美国卒中协会、美国神经科学护理协会、美国神经外科医师协会、美国放射学学会、美国神经放射学学会、神经外科医师联合会、动脉粥样硬化成像与预防学会、心血管血管成形与介入学会、介入放射学学会、神经介入外科学会、血管内科学会和血管外科学会的报告

### 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

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

Thomas G. Brott, Jonathan L. Halperin, Suhny Abbara, J. Michael Bacharach, John D. Barr, Ruth L. Bush, Christopher U. Cates, Mark A. Creager, Susan B. Fowler, Gary Friday, Vicki S. Hertzberg, E. Bruce McIff, Wesley S. Moore, Peter D. Panagos, Thomas S. Riles, Robert H. Rosenwasser, Allen J. Taylor 著  
曲东锋 陈兴洲 译

#### 导言

医疗专业人员在对与疾病检测、处理或预防中使用的药物、装置和操作相关的证据的严格评价中扮演的核心角色是十分必要的。对涉及这些疗法和操作的绝对和相对益处和风险的现有资料进行适当

和严格的专业分析,可通过将资源集中于最有效的治疗策略,从而改善治疗效果、优化患者转归和合理控制成本。这些资料的一种重要应用是制定临床实践指南,后者进而能为其他各种应用,如绩效评价、合理应用标准、临床决策支持工具和质量改进工具提供依据。

从1980年起,美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)和美国心脏

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2013.09.001  
译者单位: 211135 南京脑血管疾病分册杂志社  
原文见: Stroke, 2011, 42: e464-e540.

协会(American Heart Association, AHA)就已开始共同制定心血管病领域的指南。ACCF/AHA实践指南顾问委员会(以下称“顾问委员会”)负责制定、更新和修订心血管病和操作的实践指南,并对此进行指导和监督。写作委员会作为制定、更新和修订临床实践推荐的一个独立作者团体负责证据的评价。

根据考虑的学科从这2个组织机构选出的专家与来自其他医疗从业人员和专业团体的代表共同协作,来审查具体学科的资料并撰写指南。写作委员会具体负责正式的文献评价,权衡现有资料支持或反对具体检查、治疗和操作的证据强度,并对预期的医疗转归进行评估。此外,还要兼顾那些可能影响检查和治疗方法选择的患者特异性变量、并存病以及患者偏好。如果有成本效益方面的研究,这类资料也要被考虑在内。不过,有关疗效和临床转归的资料应成为这些指南推荐意见的主要基础。

写作委员会采用顾问委员会确定的循证方法<sup>[1]</sup>分析资料和制定推荐意见和支持文本。委员会对支持本文中的推荐意见的证据进行评价和分级,如果资料来自多项随机对照试验或汇总分析就评定为A级证据。如果资料源自单项随机对照试验或非随机对照试验,则证据级别为B级。如果推荐意见的主要依据是共识意见、病例报告或治疗标准,则证据级别为C级。在这些指南的叙述部分,证据通常按照其出现的年代顺序呈现。如果合适,研究将被判定为观察性、回顾性、前瞻性或随机研究。在某些情况下,由于现有的资料不充分,推荐意见只能基于专家共识和临床经验做出,其级别就被定为C级。例如,青霉素用于肺炎球菌性肺炎就没有进行过随机对照试验,这种治疗就是基于临床经验。当C级推荐意见有历史临床资料支持时,只要有合适的文献(包括临床评价)我们就引证。对于许多问题,可用的资料稀少,则由写作委员会中的临床医生通盘考虑并做出C级推荐意见,且无文献可供引证。推荐意见和证据级别方案见图1,该图也说明了该分级系统提供的对治疗效应的大小和确定性的评估。

## 1 引言

### 1.1 方法学和证据评价

整个2010年5月份,负责制定2011年颅外颈动脉和椎动脉疾病(extracranial carotid and vertebral artery disease, ECVD)患者处理指南的ACCF/AHA写

作委员会对有关颈动脉和椎动脉干预的文献进行了全面评价。

本文列出的推荐意见尽可能基于循证依据。检索限于以人为对象并且以英文发表的研究、综述和其他证据。检索关键词包括但不限于血管成形术(angiolasty)、动脉粥样硬化(atherosclerosis)、颈动脉疾病(carotid artery disease)、颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)、颈动脉血运重建(carotid revascularization)、颈动脉狭窄(carotid stenosis)、颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS)、颅外颈动脉狭窄(extracranial carotid artery stenosis)、卒中(stroke)、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)和椎动脉疾病(vertebral artery disease)。对与这些论题交互参照的下列副论题进行补充检索:阿司匹林(acetylsalicylic acid)、抗血小板疗法(antiplatelet therapy)、颈动脉夹层分离(carotid artery dissection)、脑栓塞(cerebral embolism)、脑保护(cerebral protection)、脑血管障碍(cerebrovascular disorders)、并发症(complications)、并存病(comorbidities)、颅外动脉粥样硬化(extracranial atherosclerosis)、内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、内科疗法(medical therapy)、神经系统检查(neurological examination)、无创性检查(noninvasive testing)、药物治疗(pharmacological therapy)、术前风险(preoperative risk)、直接缝合(primary closure)、危险因素(risk factors)以及椎动脉夹层分离(vertebral artery dissection)。此外,写作委员会还对ACCF和AHA(以及其他协作团体)已往发表的与这些主题相关的文件进行了评价。本文选择和发表的参考文献只是代表性的并非全部。

为了给临床医生提供一整套全面的资料,只要认为合适,无论是何时发表,来自临床试验的数据均被用来计算绝对风险差异以及需要治疗的病例数(number needed to treat, NNT)或产生不良转归的病例数,同时提供相对治疗效果的相关数据,如优势比(odds ratio, OR)、相对危险度(relative risk, RR)、风险比(hazard ratio, HR)或发生率比(incidence rate ratio),如有可能,同时给出可信区间(confidence interval, CI)。

写作委员会使用由顾问委员会确定的循证方法,当2种不同的干预方法形成对照时,认可证据发表时间对证据判定的影响。尽管研究设计(如随机对照试验)相似,但对CEA进行研究的时代与CAS

[治疗效应的确定性(准确性)的估计值]		I级推荐 益处>>>风险  应该进行/实施操作/治疗	II a级推荐 益处>>风险 需要目标专一的其他研究  进行/实施操作/治疗是合适的	II b级推荐 益处≥风险 需要目的广泛的其他研究, 额外的注册研究资料会有所帮助  可以考虑操作/治疗	III级推荐 无益或有害		
					操作/试验	治疗	
					无益	没有帮助	益处未得到证实
					有害	成本过高且无益或有害	对患者有害
	A级证据 对多个人群进行过评价 资料来自多项随机临床试验或汇总分析	● 推荐的操作或治疗有益/有效 ● 来自多项随机试验或汇总分析的充分证据	● 推荐倾向于支持操作或治疗有益/有效 ● 来自多项随机试验或汇总分析但有些相互矛盾的证据	● 推荐的益处/有效性尚未得到明确证实 ● 来自多项随机试验或汇总分析且存在较大分歧的证据	● 推荐的操作/治疗无益/无效, 甚至可能有害 ● 来自多项随机试验或汇总分析的充分证据		
B级证据 对有限的人群进行过评价 资料来自单项随机试验或单项非随机研究	● 推荐的操作或治疗有益/有效 ● 来自单项随机试验或单项非随机研究的证据	● 推荐倾向于支持操作或治疗有益/有效 ● 来自单项随机试验或单项非随机研究但有些相互矛盾的证据	● 推荐的益处/有效性尚未得到明确证实 ● 来自单项随机试验或单项非随机研究且存在较大分歧的证据	● 推荐的操作/治疗无益/无效, 甚至可能有害 ● 来自单项随机试验或单项非随机研究的证据			
C级证据 对非常有限的人群进行过评价 仅为专家共识意见、病例研究或医疗标准	● 推荐的操作或治疗有益/有效 ● 仅为专家意见、病例研究或医疗标准	● 推荐倾向于支持操作或治疗有益/有效 ● 仅为存在分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	● 推荐的益处/有效性尚未得到明确证实 ● 仅为存在分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	● 推荐的操作/治疗无益/无效, 甚至可能有害 ● 仅为专家意见、病例研究或医疗标准			
书写推荐意见建议使用的短语	应该推荐 建议 有用/有效/有益	合适 可能有用/有效/有益 很可能推荐或提示	可以考虑 可能合适 有用/有效性未知/不清楚/不确定/尚未证实	无益	有害		
比较有效性的短语 <sup>b</sup>	推荐/建议优先使用治疗/策略A而非治疗B 应该选择治疗A而非治疗B	很可能推荐/建议优先使用治疗/策略A而非治疗B 选择治疗A而非治疗B是合适的		不推荐 不建议 不应该进行/实施/其他 无用/无效/无效	可能有害 导致损害 与残疾率/ 病死率增高有关 不应该进行/实施/其他		

图 1 应用的推荐分类和证据水平

<sup>a</sup>数据来自在不同亚组人群(如性别、年龄、糖尿病史、既往心肌梗死史、心力衰竭史以及先前阿司匹林服用情况)中进行的关于有用性/有效性的临床试验或注册研究。证据水平为B级和C级时并不意味着推荐说服力弱。本指南中的许多重要临床问题都不适合进行临床试验。即使没有随机试验资料可以应用,依然可有非常明确的临床共识表明某种具体检测或疗法有益或有效

<sup>b</sup>关于2种治疗的相对疗效的推荐意见(I级和II a级推荐,仅针对A级和B级证据),支持这类推荐的研究应当包含对被评估的疗法或策略的直接比较

试验不同,前者存在于同行评议文献的证据时间更长,而后者则是在更近的时期进行的。由于在文献中缺乏指导非动脉粥样硬化性颈动脉疾病以及多数类型椎动脉疾病患者的许多医疗诊治方面的证据,因此相当多的推荐意见只是基于共识意见。

写作委员会选择将本文的范围限定在血管疾病本身而非急性卒中患者的处理或高危个体或人群的疾病检测或预防,后者在另一份指南<sup>[2]</sup>中进行了论述。本指南基于我们推测读者会检索有关 ECVD 患者不同疾病阶段处理的具体建议的文献而制定。按照 ECVD 患者临床诊治的典型时间顺序,本指南被分为以下章节:发病机制、流行病学、诊断性评价以及 ECVD 患者的处理,包括复发性缺血事件的预防。

我们预计正文、推荐意见及其支持证据可向为 ECVD 患者提供治疗的各类临床医生提供帮助,特别是初级保健医生、心血管内科和外科医生、在初级保健机构和血管专科的实习生以及那些寻求临床工具来促进在住院和门诊环境下对 ECVD 患者进行适当评价和处理的护士和其他医疗卫生人员。应用本文推荐的诊断和治疗策略,同时结合细致的临床判断,应能促进每种综合症的诊断和预防,并降低卒中及其引起的长期残疾和死亡的发生率。本指南的最终目的是延长 ECVD 患者的生存时间和提高其生活质量。

### 1.2 写作委员会的组织

制定 2011 年 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/

ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS 颅外颈动脉和椎动脉疾病患者处理指南的写作委员会由内科学、外科学、神经病学、心脏病学、放射学、血管外科学、神经外科学、神经放射学、介入放射学、无创影像学、急诊医学、血管内科学、护理学、流行病学和生物统计学领域的专家组成。委员会包括美国卒中协会 (American Stroke Association, ASA)、ACCF、AHA、美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN)、美国神经科学护理协会 (American Association of Neuroscience Nurses, AANN)、美国神经外科医师协会 (American Association of Neurological Surgeons, AANS)、美国急诊医师学会 (American College of Emergency Physicians, ACEP)、美国放射学学会 (American College of Radiology, ACR)、美国神经放射学学会 (American Society of Neuroradiology, ASNR)、神经外科医师联合会 (Congress of Neurological Surgeons, CNS)、动脉粥样硬化成像和预防学会 (Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, SAIP)、心血管计算机断层摄影学会 (Society of Cardiovascular Computed Tomography, SCCT)、介入放射学学会 (Society of Interventional Radiology, SIR)、神经介入外科学学会 (Society of NeuroInterventional Surgery, SNIS)、血管内科学会 (Society for Vascular Medicine, SVM) 和血管外科学会 (Society for Vascular Surgery, SVS) 的代表。

### 1.3 文本审查和批准

文本由 55 名外部审查人员 (包括 ASA、ACCF、AHA、AANN、AANS、ACEP、美国医师学会、ACR、ASNR、CNS、SAIP、SCAI、SCCT、SIR、SNIS、SVM 和 SVS 指定的人员) 和独立的内容审查人员 (包括 ACCF 导管插入术委员会、ACCF 介入科学委员会、ACCF 周围血管病委员会、ACCF 外科医师科学委员会、ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 颈动脉支架置入专家共识文档成员、ACCF/AHA 周围动脉疾病指南写作委员会、AHA 卒中领导委员会和独立被提名者) 审查。

本文档经审查后,由 ASA、ACCF 和 AHA 理事会批准发表,并得到 AANN、AANS、ACR、ASNR、CNS、SAIP、SCAI、SCCT、SIR、SNIS、SVM 和 SVS 的认可。AAN 肯定了本指南的价值。

### 1.4 解剖学和定义

主动脉弓和供应脑部的颈部动脉的正常解剖存

在很大变异<sup>[3]</sup>。根据头臂(无名)动脉干与主动脉弓的关系,主动脉弓形态学可分 3 种类型(图 2)。I 型:所有 3 条血管均起源于主动脉弓外弧的同一水平面;II 型:头臂动脉起源于主动脉弓内弧和外弧之间的水平面;III 型:头臂动脉起源于主动脉弓内弧以下的水平面。除主动脉弓外,大血管的构型也多种多样。最常见的是头臂动脉、左侧颈总动脉和左侧锁骨下动脉独立起源于主动脉弓<sup>[4]</sup>。牛型主动脉弓这一术语是指人主动脉弓分支的一种常见变异,其头臂动脉和左侧颈总动脉有着相同的起源。这种解剖学现象并不常见于牛,因此牛型主动脉弓是一种误称<sup>[5-6]</sup>。

颈总动脉远端通常在甲状软骨水平分叉为颈内动脉和颈外动脉,但也可在甲状软骨上或下 5 cm 内异常分叉。颈动脉球是颈内动脉起始处的膨大部分,常常向上延伸约 2 cm,此处的颈内动脉直径存在更大差异。颈内动脉的长度和迂曲度是变异的另外来源,多达 35% 的病例存在弯曲、螺旋或纠结,在老年患者中最多见。

每条颈内动脉的颅内段起始自颅底,横穿颞骨岩部,在眼动脉水平附近进入蛛网膜下腔,并在那里向后向上走行,发出后交通动脉,后者通过 Willis 环与发自椎基底循环的大脑后动脉相通。然后,颈内动脉分叉为大脑前动脉和大脑中动脉。大脑前动脉通过前交通动脉与 Willis 环相通。最重要的侧支循环通路是颈外动脉到颈内动脉(通过颈外动脉颌内支和颞浅动脉通向颈内动脉眼支)、颈外动脉到椎动脉(通过颈外动脉枕支)、椎基底动脉系统到颈内动脉(通过后交通动脉)以及两侧颈内动脉(通过前交通动脉的半球间循环)。Willis 环的构型也存在高度变异,仅有不到半数个体存在完整的 Willis 环。迂曲、钙化、颅内动脉狭窄、侧支循环、动脉瘤和动静脉畸形引起的变异有着重要影响,在将治疗推荐意见应用到具体患者时必须考虑到。

颅外脑血管病包括影响脑供血动脉的多种病变,是卒中和 TIA 的重要病因。最常见的原因是动脉粥样硬化,而其他原因包括纤维肌性发育不良 (fibromuscular dysplasia, FMD)、中膜囊性坏死、动脉炎和夹层分离。动脉粥样硬化是一种系统性疾病,ECVD 患者通常面临着其他心血管不良事件的风险增高,包括心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、周围动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 和死亡。为了改善存活率、神经功能转归和生活质量,预防和

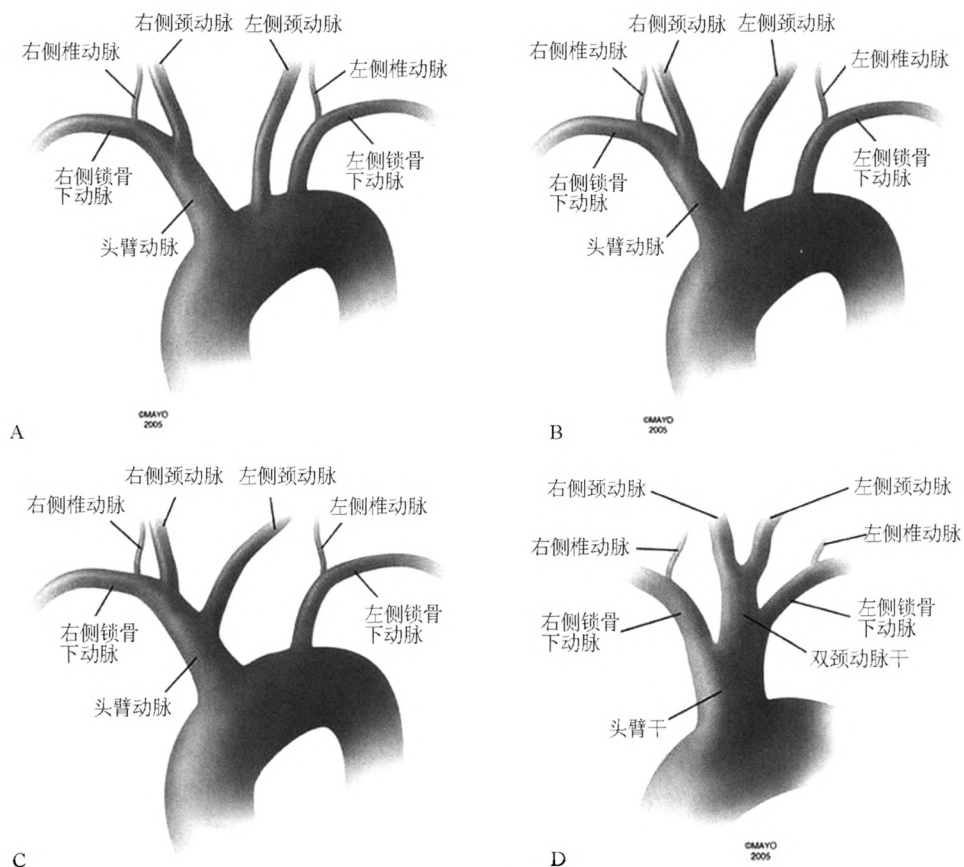


图 2 主动脉弓类型<sup>[6]</sup>

A:最常见的人主动脉弓分支模式是独立发出无名动脉、左侧颈总动脉和左侧锁骨下动脉;B:第2常见的人主动脉弓分支模式是无名动脉与左侧颈总动脉共同起源,这种模式被误称为“牛型弓”;C:在本型主动脉弓分支变异中,左侧颈总动脉独立发自无名动脉,这种模式也被误称为“牛型弓”;D:本主动脉弓分支模式见于牛,有一发自主动脉弓的单根头臂干,并最终分出双侧锁骨下动脉和一条双颈动脉干

治疗策略必须同时针对脑和系统风险。

### 1.5 颅外脑血管病和卒中的流行病学

如果与其他心血管病分开考虑,卒中是在工业化国家仅次于心脏病和肿瘤的第3位死亡原因以及长期残疾的首位原因<sup>[7]</sup>。对卒中的人群研究涉及主要地区的人群,由于存在地理学差异,研究结果可能无法在不同国家间推广。来自大辛辛那提/北肯塔基卒中研究的资料显示,每年发生的卒中事件约为70万,其中约50万为首发性卒中,20万为复发性卒中<sup>[8]</sup>。2003年,美国疾病控制和预防中心报告,在由东南部10个州组成的“卒中带”内卒中患病率更高<sup>[9]</sup>。在65岁以下的人群中,大多数种族/少数民族组的卒中病死率要高于白种人<sup>[10]</sup>。北曼哈顿卒中研究(Northern Manhattan Stroke Study, NOMASS)显示,在调整年龄后,黑种人初发性缺血性卒中的年发病率为191/10万(95% CI 160/10万~221/10万),西班牙裔美国人为149/10万(95% CI 132/10万~165/10万),而白种人为88/10万(95% CI 75/10万~

101/10万)<sup>[11]</sup>。对于年龄≥20岁的人群,在调整年龄后,黑种人所有卒中(首发性和复发性卒中)的年平均发病率为223/10万,西班牙裔美国人为196/10万,白种人为93/10万,黑种人和西班牙裔美国人发生卒中的RR分别是白种人的2.4倍和2倍<sup>[12]</sup>。然而,从全美国水平来看,显然有大量的卒中病例未被报告。55~64岁年龄段的无症状脑梗死患病率约为11%,65~69岁增至22%,70~74岁增至28%,75~79岁增至32%,80~85岁增至40%,>85岁者增至43%。将这些比率应用于1998年的美国人口,估计全美约有130万无症状卒中患者<sup>[13]</sup>。

1999年归因于卒中的死亡人数为167366人,其中大多数(54%)未按国际疾病分类法(第9次修订版)分为出血或梗死<sup>[14]</sup>。根据来自弗雷明汉心脏研究<sup>[15]</sup>、社区动脉粥样硬化风险(Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC)研究<sup>[16-17]</sup>和大辛辛那提/北肯塔基卒中研究<sup>[8]</sup>的数据,在所有卒中病例中,约88%为缺血性卒中,9%为脑出血,3%为蛛网膜下腔

出血<sup>[18-22]</sup>。

在弗雷明汉心脏研究中,66~93 岁的女性和男性颈动脉狭窄 > 50% 的患病率分别为 7% 和 9%<sup>[23]</sup>。在心血管健康研究中,65 岁以上的男性和女性颈动脉中度狭窄(50%~74%)的患病率分别为 7% 和 5%,而重度狭窄(75%~100%)分别为 2.3% 和 1.1%<sup>[24]</sup>。NOMASS 研究是在 40 岁以上的纽约北曼哈顿居民中进行的一项基于人群的研究,超声检查显示 62% 的个体存在厚度 > 0.9 mm 的颈动脉斑块,而 39% 存在极轻度或无颈动脉斑块(0.0~0.9 mm)<sup>[25]</sup>。在亚临床颈动脉疾病患者中,白种人的平均斑块厚度为 1.0 mm,黑种人为 1.7 mm,西班牙裔美国人为 1.2 mm<sup>[25]</sup>。在得克萨斯州对 TIA 患者进行的一项基于人群的研究中,颈动脉超声检查显示,10% 的患者至少 1 侧颈内动脉狭窄 > 70%<sup>[26]</sup>。甚至亚临床颈动脉疾病也与将来的卒中风险相关,因为 ARIC 研究显示,在年龄 45~64 岁并且基线无溃疡性或血流动力学显著性斑块的患者中,颈动脉 IMT 可预测卒中的发生<sup>[16]</sup>。

在人群研究中更难确定作为卒中病因的颈动脉狭窄或闭塞。就 NOMASS 研究的人群而言,归因于 ECVD 的脑梗死被定义为颅脑成像发现具有梗死证据的临床卒中,而且同时无创性成像或血管造影显示颅外颈动脉或椎动脉狭窄 > 60% 或闭塞。1993 年至 1997 年期间,归因于 ECVD 的脑梗死发病率在黑种人中为 17/10 万(95% CI 8/10 万~26/10 万),西班牙裔美国人为 9/10 万(95% CI 5/10 万~13/10 万),白种人为 5/10 万(95% CI 2/10 万~8/10 万)<sup>[11]</sup>。在所有首发缺血性卒中患者中,约 7% 与颅外颈动脉狭窄 ≥ 60% 有关<sup>[11]</sup>。根据梅奥医疗中心在 1985 年至 1989 年期间对明尼苏达州罗切斯特市人群进行的研究,在所有首发缺血性卒中患者中,18% 归因于颅外或颅内大血管病变<sup>[27]</sup>,但报道并未对颅外或颅内血管病变进行单独分类。

除影响个体患者外,ECVD 及其后果还给美国造成巨大的社会和经济负担,日益被认为是在全世界范围内消耗卫生资源的主要疾病。卒中是需要住院治疗的最常见的神经科诊断<sup>[21]</sup>,总年住院数在 50 万以上<sup>[18]</sup>。根据从 20 世纪 70 年代到最近的可用数据,在美国,未收入专门护理机构的卒中存活者估计从 150 万增至 600 万<sup>[19]</sup>。存活者在卒中发病后 1 年内的复发风险高达 4%~15%,5 年内的复发风

险为 25%<sup>[20,28]</sup>。在美国,卒中患者急性期和恢复期医疗的直接和间接花费在 2009 年时为 689 亿美元。经济负担和终生花费依卒中类型而存在很大差异,所有卒中类型的平均花费为 103 576 美元;对于首发卒中,蛛网膜下腔出血的花费为 228 030 美元,脑出血为 123 565 美元,缺血性卒中为 90 981 美元<sup>[22]</sup>。

## 2 颅外颈动脉和椎动脉的动脉粥样硬化性疾病

颈动脉和椎动脉的动脉粥样硬化的病理生物学在大多数方面与其他受累动脉的动脉粥样硬化相似。早期病变的形成起始于脂蛋白颗粒在内膜的堆积。这些颗粒经过氧化修饰和加工细胞因子,导致黏附分子和趋化因子表达,进而促进单核细胞向动脉壁内的募集和迁移。作为修饰性脂蛋白堆积以及随后释放其他细胞因子、氧化剂和基质金属蛋白酶的结果,这些单核细胞变成充满脂质的巨噬细胞(泡沫细胞)。平滑肌细胞从中膜向内膜移行并增殖,加工细胞外基质使之成为脂质核心,其周围包绕着一层结缔组织,即纤维帽,后者在许多进展期斑块中会发生钙化。最初,动脉粥样硬化病变向外增大,该过程被称为“动脉重塑”。然而,随着斑块的不断增大,它会侵入管腔并导致动脉狭窄。斑块破裂和血栓形成会促进管腔进行性狭窄以及临床事件的发生。颅外颈动脉和椎动脉斑块破裂的机制与冠状动脉相似<sup>[29]</sup>,包括纤维帽破裂、表面糜烂和钙化小结核。动脉粥样硬化斑块的组成成分(如胶原蛋白和组织因子)与血液成分(包括血小板、凝血蛋白)的互相接触会促进血栓形成。此外,斑块底部的脆弱微血管破裂引起的斑块内出血也可促进斑块扩大。

动脉粥样硬化斑块通常出现在血液分流部和分支处,因为此处同时存在湍流和剪切力的转换。因此,颈总动脉分叉部是斑块形成的好发部位。起源于颅外脑血管的多种机制可导致卒中和 TIA,包括:(1)动脉粥样硬化斑块表面形成的血栓引起动脉-动脉栓塞;(2)胆固醇结晶或其他动脉粥样硬化碎片(如 Hollenhorst 斑块)导致动脉栓塞;(3)因斑块破裂导致颅外动脉急性血栓形成性闭塞;(4)因夹层分离或内膜下血肿导致动脉壁结构破裂;(5)斑块进行性扩大引起动脉严重狭窄或闭塞,进而导致脑灌注下降。动脉狭窄或闭塞要引起神经系统症状,还必须存在颅内侧支循环不足,这种情况仅占临床缺血事件相当少的一部分原因。

## 2.1 有颅外颈动脉疾病风险的无症状患者的评价

### 2.1.1 关于应用双功能超声评价已知或疑似的无症状颈动脉狭窄患者的推荐

#### I 级推荐

- 1 对于已知或疑似的无症状颈动脉狭窄患者,推荐在有资质的实验室由有资质的技师进行双功能超声检查,作为存在明显血流动力学影响的颈动脉狭窄的初步诊断性检查(C 级证据)。

#### II a 级推荐

- 1 在存在颈动脉杂音的无症状患者中,进行双功能超声检查以检测存在明显血流动力学影响的颈动脉狭窄是合理的(C 级证据)。
- 2 对于先前检查显示狭窄 > 50% 的颈动脉粥样硬化性狭窄患者,在有资质的实验室由有资质的技术人员每年复查 1 次双功能超声来评价疾病进展或好转以及治疗干预的反应是合理的。一旦经过较长时间监测确认动脉粥样硬化已稳定或决定进行进一步的介入治疗,延长监测时间间隔或终止监测可能是合适的(C 级证据)。

#### II b 级推荐

- 1 对于伴有有症状 PAD、冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)或动脉粥样硬化性主动脉瘤的无症状患者,可考虑采用双功能超声检测存在明显血流动力学影响的颈动脉狭窄,但因为这些患者已具备采用药物治疗预防缺血症状的适应证,在无颈动脉杂音的患者中确定 ECVD 的额外诊断是否需要采取影响临床转归的行动尚不清楚(C 级证据)。
- 2 存在  $\geq 2$  个下述危险因素但无动脉粥样硬化临床证据的无症状患者,可考虑采用双功能超声检测颈动脉狭窄:高血压、高脂血症、吸烟、有一级亲属在 60 岁前确诊动脉粥样硬化的家族史或有缺血性卒中家族史。然而,确定 ECVD 的诊断是否需要采取影响临床转归的行动尚不清楚(C 级证据)。

#### III 级推荐:无益

- 1 不推荐颈动脉双功能超声用于无动脉粥样硬化临床表现和危险因素的无症状患者的常规筛查(C 级证据)。

- 2 不推荐颈动脉双功能超声用于与局灶性脑缺血无关的神经或精神疾病患者的常规筛查,如脑肿瘤、家族性或变性性脑或运动神经元疾病、累及脑的感染和炎症性疾病、精神疾病或癫痫(C 级证据)。

- 3 对于无动脉粥样硬化性颈动脉疾病危险因素且首次血管检查无明显病变的患者,不推荐对颅外颈动脉常规进行连续检查(C 级证据)。

尽管来自随机试验的证据显示伴有明显血流动力学影响的无症状颈动脉狭窄患者能从治疗干预中获益,但没有一项旨在识别无症状颈动脉狭窄的筛查方案被证实能降低卒中风险。因此,对于哪些患者应进行检测颈动脉病变的筛查尚无共识。颈部动脉杂音听诊是成年人体格检查的常规组成部分,但血管杂音与全身性动脉粥样硬化的联系更加密切,而非明显的颈动脉狭窄<sup>[30]</sup>。迄今报道的在无症状患者中进行筛查的最大规模研究显示,在无血管杂音的患者中,颈动脉狭窄 > 35% 的检出率为 6.6%,而颈动脉狭窄 > 75% 的检出率为 1.2%<sup>[31]</sup>。虽然颈动脉杂音检测对具有明显血流动力学影响的颈动脉狭窄的敏感性和阳性预测值均相当低,但超声检查对于某些高危无症状患者可能是合适的,无论听诊结果如何<sup>[32]</sup>。

尽管颈动脉超声是一种应用非常普遍的技术,其风险可忽略不计,而且也没有不适,但资源的合理利用仍然是一个问题。尚缺乏来自卫生经济学研究的资料支持在普通成年人中进行大规模筛查,我们的推荐意见只是基于专家共识以及对医疗资源有限的认识,因此只赞同对颈动脉狭窄风险最高的患者进行针对性的筛查。其他需要考虑的问题是,筛查无症状患者并对其进行特异性干预能否降低卒中风险尚不清楚,在无症状患者中采用特异性治疗的益处因这种疾病的总体患病率过低而非常有限,而血运重建术却存在确实的风险。

### 2.1.2 来自其他专家小组的推荐意见

AHA/ASA 缺血性卒中一级预防指南做出了反对在普通人群中对无症状颈动脉狭窄进行筛查的推荐意见,其理由是成本-效益的缺乏、在普通人群中假阳性和假阴性结果的潜在不利影响以及干预的绝对获益甚小<sup>[33]</sup>。此外,美国神经影像学学会也做出了反对在未经选择的人群中进行筛查的推荐意见,但建议对存在  $\geq 3$  个心血管危险因素且年龄 > 65 岁

的成年人进行筛查<sup>[34]</sup>。ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 颈动脉支架置入术临床专家共识小组建议对存在颈动脉杂音且可能适合行颈动脉血运重建术的无症状患者以及计划行冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass graft, CABG) 的患者进行筛查<sup>[35]</sup>。美国预防医学工作组的推荐意见反对在普通成年人中进行无症状颈动脉狭窄的筛查<sup>[36]</sup>。

## 2.2 作为全身性动脉粥样硬化标志物的颅外脑血管疾病

由于动脉粥样硬化是一种全身性疾病,颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者通常在其他部位也存在动脉粥样硬化,特别是主动脉、冠状动脉和外周动脉<sup>[37-40]</sup>。ECVD 患者发生 MI 和心脏病导致死亡的风险增高<sup>[41-46]</sup>,因此许多颈动脉狭窄患者因 MI 导致死亡的风险要高于因卒中导致死亡的风险<sup>[47-48]</sup>。冠状动脉粥样硬化在各种原因导致的致死性卒中患者中都非常普遍,在伴有颈动脉或椎动脉粥样硬化的患者中更常见。在对连续 803 例神经系统疾病患者进行的尸检研究中,341 例有卒中史,462 例为卒中以外的其他神经系统疾病,前者冠状动脉粥样硬化性斑块、冠状动脉狭窄 > 50% 和 MI 病理学证据的检出率分别为 72%、38% 和 41%,后者则分别为 27%、10% 和 13%,均存在显著性差异 ( $P < 0.001$ )<sup>[49]</sup>。2/3 尸检时发现 MI 的患者无临床症状。在各卒中亚型患者中,冠状动脉粥样硬化和 MI 的检出率相近,但冠状动脉粥样硬化程度与 ECVD 的严重程度相关 (调整后的线性相关  $P_{趋势} < 0.005$ )<sup>[49]</sup>。与 ECVD 相关的危险因素,如吸烟、高胆固醇血症、糖尿病、高血压,同样是其他部位动脉粥样硬化的危险因素,尽管它们在各血管床动脉粥样硬化风险中的相对贡献存在差异。对这些危险因素的详细描述和处理参见第 6 节。

作为颈动脉超声的一项检查指标,颈动脉壁 IMT 也是全身动脉粥样硬化的标志物。在无心血管病临床症状的患者中,颈动脉 IMT 是存在冠状动脉事件和卒中风险的标志物<sup>[50-51]</sup>,尽管在弗雷明汉心脏研究中颈动脉 IMT 与冠状动脉钙化之间的相关系数通常  $< 0.3$ <sup>[52-55]</sup>。来自 ARIC 研究的资料提示,颈动脉 IMT 数据可增进心血管风险评估,尤其是对于使用常规危险因素评价时被归类为中度风险的个体<sup>[56-57]</sup>。流行病学研究<sup>[58-62]</sup>表明,IMT 的年平均进展速度  $\leq 0.03$  mm。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原

酶抑制剂 (他汀类药物)、考来替泊和尼克酸联合应用以及对危险因素进行干预能延缓 IMT 的进展<sup>[58-62]</sup>。尚无将 IMT 测量值作为评价特异性干预方法对患者转归的影响来指导治疗的报道。

在美国,IMT 检测尚未成为颈动脉超声检查的一项常规或标准指标,目前也尚未被认可用作动脉粥样硬化风险的一种筛查技术<sup>[63-64]</sup>。颈动脉斑块或狭窄患者也非 IMT 检测的适应证。关于在无症状患者中通过检测颈动脉 IMT 来筛查动脉粥样硬化的具体推荐意见,读者可参阅 2010 年 ACCF/AHA 无症状成年人心血管风险评估指南<sup>[65]</sup>。

### 2.2.1 颈动脉或椎动脉粥样硬化患者冠状动脉或下肢 PAD 的筛查

无论是否有症状,颈动脉粥样硬化个体都更可能存在其他血管床的动脉粥样硬化,尽管二者的相关性仅为中度。对在 ECVD 患者中进行 CAD 和 PAD 筛查的具体推荐意见超出了本文的范围,读者可参阅 2005 年 ACC/AHA PAD 患者处理指南<sup>[66]</sup> 和 AHA/ASA 对在 TIA 和缺血性卒中患者中进行冠状动脉风险评估的科学声明<sup>[67]</sup>。

## 3 临床表现

### 3.1 颈动脉粥样硬化性疾病的自然史

在所有缺血性卒中病例中,多达 15% ~ 20% 可用颅外动脉粥样硬化性疾病来解释<sup>[68-69]</sup>。颈动脉粥样硬化的进展可能与其他血管床相似,但斑块增大、狭窄加重与 TIA 或卒中之间的关系非常复杂。北美有症状颈动脉内膜切除试验 (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)<sup>[70]</sup> 显示,狭窄程度与卒中风险之间存在明显的相关性;但在其他研究中,无症状患者的卒中风险与狭窄严重程度之间的联系却不那么清楚。如果不行血运重建术而只进行药物治疗,在基线狭窄程度为 70% ~ 79% 的患者中,18 个月内的卒中发生率为 19%,狭窄程度 80% ~ 89% 者为 28%,狭窄程度 90% ~ 99% 者为 33%,而近乎闭塞者的风险却明显降低<sup>[70]</sup>。在无症状颈动脉粥样硬化研究 (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, ACAS) 和无症状颈动脉外科手术试验 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial, ACST) 中,狭窄程度为 60% ~ 80% 的无症状患者卒中发生率高于狭窄更严重者<sup>[71-72]</sup>。然而,与现在的标准相比,在进行这些研究的年代,药物治疗方法相当有限。



表 1 未经血运重建术治疗的颈动脉狭窄患者的事件发生率<sup>[35]</sup>

研究	病例数	症状状态	狭窄程度(%)	随访时间	药物治疗	终点	研究期间的事件发生率(%)
<b>观察性研究</b>							
Hertzer 等 <sup>[78]</sup>	290	无症状	≥50	33~38 个月	阿司匹林或双嘧达莫(n=104); 或华法林抗凝(n=9); 或不进行内科治疗(n=82)	死亡 TIA 卒中	22.0 或每年 7.33 8.21 或每年 2.74 9.23 或每年 3.1
Spence 等 <sup>[79]</sup>	168	无症状	≥60	≥12 个月	多种治疗,包括抗血小板、他汀治疗、运动、地中海式饮食、ACEI	卒中	3.8 或每年 1.3
Marquardt 等 <sup>[80]</sup>	1 153	无症状	≥50	平均 3 年	多种治疗,包括抗血小板、抗凝、他汀类药物治疗和抗高血压药	同侧卒中	年平均事件发生率 0.34 (95% CI 0.01~1.87)
Abbott 等 <sup>[81]</sup>	202	无症状	60~90	平均 34 个月	多种治疗,包括抗血小板、华法林、抗高血压药和降胆固醇治疗	同侧卒中或 TIA;同侧颈动脉半球性卒中	年平均发生率 同侧卒中或 TIA 或视网膜膜事件:3.1 (95% CI 0.7~5.5) 同侧颈动脉半球性卒中:1.0 (95% CI 0.4~2.4)
Goessens 等 <sup>[82]</sup>	2 684	无症状	≥50	(3.6 ± 2.3) 年	多种治疗,包括抗血小板、抗高血压药、降脂药、ACEI 和(或)AIIA	缺血性卒中 死亡	2.0 或每年 0.54 9.0 或每年 2.5
<b>随机试验队列</b>							
ECST <sup>[83]</sup>	3 024	有症状	≥80	3 年	1 年内未进行手术或延迟手术	严重卒中或死亡	3 年 26.5 或每年 8.83 <sup>a</sup>
NASCET <sup>[84]</sup>	659	有症状	≥70	2 年	阿司匹林	同侧卒中	2 年 26.0 或每年 13.0 <sup>b</sup>
VA 309 <sup>[85]</sup>	189	有症状	>50	1 年	阿司匹林	同侧卒中或 TIA 或手术死亡	11.9~12 个月:19.4
NASCET <sup>[20]</sup>	858	有症状	60~69	5 年	抗血小板(通常为阿司匹林)	同侧卒中	5 年 22.2 或每年 4.44 <sup>c</sup>
NASCET <sup>[20]</sup>	1 368	有症状	≤50	5 年	抗血小板(通常为阿司匹林)	同侧卒中	5 年 18.7 或每年 3.74 <sup>c</sup>
ACAS <sup>[74]</sup>	1 662	无症状	>60	5 年	阿司匹林	同侧卒中手术死亡	5 年 11.0 或每年 2.2 <sup>d</sup>
ACST <sup>[75]</sup>	3 120	无症状	≥60	5 年	延期 CEA	任何卒中	5 年 11.8 或每年 2.36 <sup>d</sup>
VA <sup>[76]</sup>	444	无症状	≥50	4 年	阿司匹林	同侧卒中	4 年 9.4 或每年 2.35

<sup>a</sup>基于 Kaplan-Meier 生存曲线的频率;<sup>b</sup>基于 Kaplan-Meier 生存曲线的风险事件率;<sup>c</sup>基于 Kaplan-Meier 生存曲线的失效率;<sup>d</sup>基于 Kaplan-Meier 生存曲线的风险率

AIIA:血管紧张素II受体拮抗药;ACAS:无症状颈动脉粥样硬化研究;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ACST:无症状颈动脉外科手术试验;CEA:颈动脉内膜切除术;CI:可信区间;ECST:欧洲颈动脉外科手术试验;NASCET:北美有症状颈动脉内膜切除术;TIA:短暂性脑缺血发作;VA 309:退伍军人事务部协作研究项目 309;VA:退伍军人事务部协作研究组

病例系列研究、基于人群的研究和随机临床试验的观察组已报道了伴有颈部血管杂音或其他卒中危险因素的患者无症状颈动脉疾病的自然史。在弗雷明汉心脏研究中,伴有颈部血管杂音患者的年龄调整卒中发病率是无杂音者的2.6倍<sup>[15]</sup>。表1对许多报道狭窄程度>75%的无症状患者卒中发生率的早期自然史研究进行了归纳(观察性研究部分);合计的年卒中发生率超过5%<sup>[73]</sup>。表1(随机试验队列部分)还对随机试验队列中的事件发生率进行了总结。ACAS报道,主要采用阿司匹林单药治疗(他汀类降脂药和肾素-血管紧张素系统抑制剂均未常规使用)的内科治疗组5年期间同侧卒中或死亡发生率为11%<sup>[74]</sup>。在ACST中,内科治疗组狭窄≥70%的患者5年期间发生同侧卒中或死亡的危险度为4.7%<sup>[75]</sup>。这种发生率的差异提示,内科治疗的进展与这种随时间推移而出现的事件发生率下降有关,而且无症状疾病在某些个体中可能是一种相对良性的过程。其他许多随机试验也显示,无症状中

到重度颈内动脉狭窄患者的神经系统事件发生率较低<sup>[76-77]</sup>。

### 3.2 颅外颈动脉粥样硬化性病变的特征

由于狭窄程度与缺血事件并不完全相关,因此已对其他特征作为斑块易损性或卒中风险的潜在标志物进行过探讨。在弗雷明汉心脏研究队列中,存在颈动脉杂音的无症状患者仅有不到半数卒中事件发生于血管杂音或颈动脉狭窄同侧的大脑半球<sup>[15]</sup>。

对脑部症状与超声检查确定的斑块形态学特征之间的关系进行的研究显示,临床脑缺血事件与斑块溃疡、无回声、斑块内出血和脂质含量高有关<sup>[86-87]</sup>。对于随后的TIA和卒中风险而言,与斑块成分有关的分子和细胞过程<sup>[86-88]</sup>可能较狭窄程度更重要,但应用超声检查评估的颈动脉狭窄程度仍然是疾病严重程度的主要决定因素,并且构成大多数临床决策的基础。已有研究报道了与斑块内出血、纤维肌性增生、钙和脂质成分的组织学检查结果有关的双功能超声影像定量分析,以及根据这些特

征识别有症状和不稳定斑块的可行性<sup>[87]</sup>。已能对从有症状或无症状同侧脑梗死患者获得的图像进行颈动脉斑块回声和表面特征(光滑、不规则或溃疡形成)的计算机测定,但这些特征的预测价值尚不确定<sup>[89-92]</sup>。低回声斑块与推测的栓塞性皮质下和皮质脑梗死有关,而高回声斑块则与推测的血流动力学性弥漫性白质梗死(包括近端动脉和远端颅内血管病变导致的腔隙性梗死和基底节梗死)有关<sup>[93]</sup>。

场强为 1.5 T 和 3.0 T 的对比增强 MRI、血管内 MRI 和 CT 也已被用来检测颈动脉粥样硬化斑块的特征。在颈动脉狭窄程度为 50% ~ 79% 的无症状患者中进行的初步研究显示,纤维帽薄或破裂、斑块内出血、相对较大的富含脂质或坏死性斑块核心以及斑块总体厚度与以后发生的脑缺血事件有关<sup>[94]</sup>。

颈动脉斑块周围血管壁内的代谢活性可用正电子发射体层摄影(positron emission tomography, PET)来检测<sup>[95]</sup>。对于患有卒中的有症状患者,颈动脉斑块纤维帽内可见炎性细胞浸润,包括单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞<sup>[96-97]</sup>。据信,PET 检测到的<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖摄取增加可反映炎症反应<sup>[98-99]</sup>。动物模型研究显示,PET 可量化巨噬细胞活性<sup>[100]</sup>,MRI 可检测到新生血管形成<sup>[101]</sup>。已有研究探讨了生物学标记物,如 C-反应蛋白和某些基质金属蛋白酶,识别不稳定颈动脉斑块的可能性<sup>[102-104]</sup>,但生物学标记物在预测临床事件方面的可靠性尚不确定。多项研究显示,他汀类药物可改变斑块成分<sup>[105-109]</sup>。尽管在理解粥样硬化斑块的病理生理学方面取得了这些进展,但斑块的形态学、病理学和生物化学特征在预测 TIA、卒中或其他 ECVD 症状复发方面的效用尚未得到前瞻性研究确定。

### 3.3 TIA 和缺血性卒中的症状和体征

TIA 在传统上被定义为由单条脑动脉供血区病变引起的急性神经功能障碍综合征,以症状持续时间 < 24 h 为特征。随着神经影像学的进展,许多症状持续时间不足 24 h 的患者被发现存在脑梗死。因此,一个经过修正的定义规定症状持续时间 < 1 h,而且通常 < 15 min<sup>[110]</sup>,但这一修改尚未得到普遍接受,24 h 时间界限仍是标准定义<sup>[111]</sup>。急性缺血性卒中患者的神经功能缺损症状和体征持续时间要超过 24 h。

右侧颈内动脉或大脑中动脉供血区缺血或梗死

引起的症状和体征包括或不限于左侧无力、左侧感觉异常或感觉缺失、左侧忽视、视空间能力异常、累及右眼的单眼盲和右侧同向偏盲(累及右侧视野的视力丧失)。左侧颈内动脉或大脑中动脉供血区缺血或梗死可导致右侧无力、右侧感觉异常或感觉缺失、失语、左眼盲或左侧视野偏盲。失语可能是双利手或左利手个体右侧颈内动脉供血区缺血或梗死的一个体征。椎基底动脉系统缺血和梗死的症状和体征包括但不限于共济失调、脑神经功能缺损、视野丧失、头晕、平衡失调和动作不协调。

#### 3.3.1 公众对卒中危险因素和警兆体征的认知

AHA 和 ASA 已为患者制作了教育材料,重点强调对 TIA 和卒中警兆症状和体征的识别,鼓励观察到这些症状的个体立即寻求医疗帮助,并且指出快速行动可减少残疾和防止死亡。

AAN、ACEP 和 AHA/ASA 发起的联合卒中协作行动旨在增强美国人对卒中症状的知晓(参见 <http://www.giveme5forstroke.org>)。来自俄亥俄州辛辛那提地区的一份报告显示,1995 年至 2000 年期间,公众对由 ASA、美国国家卒中协会(National Stroke Association)和美国国立神经疾病与卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)公布的卒中警兆体征的认识显著改善,但对卒中危险因素的认识并无增强<sup>[112]</sup>。

急性卒中患者在寻求医疗诊治方面存在着疾病本身原因引起的延迟。一项研究显示,23% 的急性卒中患者存在言语障碍,77% 存在上肢运动功能缺损,19% 存在不同程度的意识障碍<sup>[113]</sup>。除临床特征外,人口统计学、认知、知觉、社会、情感和行为学因素也可影响有缺血性卒中症状患者的院前延误<sup>[114]</sup>。对从发病到抵达医院的时间间隔进行的一项性别差异分析显示,男性超过 < 3 h 目标值的患者数量是未超过 < 3 h 目标值的 4 倍,而女性则为 5 倍<sup>[115]</sup>。

## 4 对伴有局灶性脑缺血症状患者的临床评价

### 4.1 急性缺血性卒中

对怀疑存在急性局灶性神经系统综合征患者的紧急处理应遵循已发表的卒中急诊医疗诊治指南<sup>[2]</sup>。一旦确诊急性缺血性卒中,应稳定患者病情,对合适的患者进行溶栓治疗,启动预防性治疗,并进一步评价以明确受累血管区域以及卒中的病因和病理生理学机制<sup>[2,111,116-117]</sup>。风险分层和二级预防

对所有患者都十分重要。

#### 4.2 TIA

TIA 是卒中的重要预测因素; TIA 发病 1 周内的卒中风险最高, 首次事件后 90 d 内的卒中风险高达 13%, 5 年内高达 30%<sup>[26,118-124]</sup>。根据传统定义, 美国每年诊断的 TIA 估计为 24 万例, 未被诊断的 TIA 病例数量很可能更多<sup>[118]</sup>。早期识别 TIA、识别高危患者以及对危险因素进行干预<sup>[125]</sup> 是卒中预防的重要措施。

在表现为颈动脉重度狭窄供血区缺血症状的患者中, 手术干预可降低严重神经系统事件的风险<sup>[20,75]</sup>。CEA 预防卒中的益处在于症状出现 2 周以后就显著减小, 主要是因为复发性缺血事件风险在这一时期最高。在这些有症状患者中, 女性在 4 周后、男性在 12 周后手术治疗的获益不会超过无症状患者, 在某些病例中手术治疗甚至有害<sup>[126]</sup>。对于具体患者, 应权衡血运重建术的风险与单纯应用药物治疗时发生症状加重和残疾的风险, 并在此基础上做出干预决策。

#### 4.3 一过性黑矇

一过性单眼盲(一过性黑矇)是由供应眼的血流一过性下降所致的视力突然丧失, 常常被描述为视野内向上或向下出现的阴影<sup>[127]</sup>。最常见的原因是同侧颈内动脉粥样硬化, 但其他原因也可引起这一综合征。其机制可能包括纤维蛋白、胆固醇结晶(Hollenhorst 斑块)、脂肪或来自主动脉或二尖瓣纤维钙化降解产物导致的眼动脉栓塞。一过性单眼盲的原因包括:(1)颈动脉狭窄或闭塞;(2)动脉粥样硬化;(3)夹层分离;(4)动脉炎;(5)放射性动脉病变;(6)动脉栓塞;(7)心源性栓塞;(8)动脉粥样硬化性栓塞;(9)低血压;(10)颅内高压;(11)青光眼;(12)偏头痛;(13)眼动脉痉挛性或闭塞性疾病。

在 NASCET 队列中, 一过性单眼盲患者的卒中风险低于半球 TIA 患者<sup>[128]</sup>。对于仅接受药物治疗的一过性单眼盲患者, 其 3 年卒中风险与卒中危险因素(高血压、高脂血症、糖尿病和吸烟)的数量有关, 有 0 或 1 个危险因素者的卒中风险为 1.8%, 有 2 个危险因素者为 12.3%, 有 3 或 4 个危险因素者为 24.3%。除卒中风险外, 首次发作或再次发作也可能导致受累眼的永久性失明<sup>[128-130]</sup>。

#### 4.4 颅内动脉狭窄或闭塞引起的脑缺血

颅内动脉狭窄可由动脉粥样硬化、内膜纤维增

生、血管炎、外膜囊肿或血管肿瘤引起; 在血栓形成或源自心腔、心脏瓣膜、主动脉、颈动脉或椎动脉近端动脉粥样硬化性病变的栓子或心脏间隔缺损或其他右到左分流的反常性栓子引起的栓塞的基础上可能会发生颅内动脉闭塞。这些疾病的诊断和处理超出了本指南的范围, 但对于某些 ECVD 患者来说, 评价颅内血管以排除影响临床处理的重度串联病变可能是重要的。

#### 4.5 作为脑缺血原因的主动脉弓动脉粥样硬化性疾病

主动脉弓动脉粥样硬化性疾病是缺血性卒中的独立危险因素<sup>[131]</sup>, 但其诊断和处理超出了本指南的范围。读者可参阅 2010 年 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM 胸主动脉疾病患者的诊断和处理指南<sup>[132]</sup>。

#### 4.6 不典型临床表现和与 ECVD 关系不明确神经系统症状

大多数有关 TIA 自然史和治疗的研究纳入了有局灶性短暂性缺血事件的患者。非局灶性神经系统事件的意义尚未经过充分研究, 包括短暂性完全遗忘、急性精神错乱、晕厥、孤立性眩晕、非旋转性头晕、双侧无力或感觉异常。提示短暂性脑功能障碍的短暂和刻板样重复性症状很可能是癫痫部分发作, 脑电图检查有助于这些病例的确诊。如果出现单纯的感觉症状(麻木、疼痛或感觉异常), 则应考虑神经根病、神经病、脑或脊髓微血管病或腔隙性卒中。小部分重度(>70%, 通常>90%)颈动脉狭窄患者可因优势半球灌注不足而出现记忆、言语和听力困难。

在一项来自荷兰的研究中, 无论是局灶性还是非局灶性神经症状短暂性发作患者, 其卒中风险均较无症状患者增高(HR 分别为 2.14 和 1.56)<sup>[133]</sup>。短暂性完全遗忘的病理生理学机制尚未阐明, 事实上, 这种综合征是否与 ECVD 毫不相关也不清楚<sup>[134]</sup>。一项对年龄 ≥ 65 岁患者进行的基于人群的研究显示, 眩晕(不同于非旋转性头晕)与以后的卒中风险有关, 但与 ECVD 的直接因果关联尚不确定<sup>[135]</sup>。

### 5 诊断和检查

#### 5.1 对有颅外颈动脉疾病症状和体征的患者的诊断性检查的推荐意见

## I 级推荐

- 1 对于可能由缺血引起的短暂性视网膜或半球神经系统症状的患者,初步评价应包括检测 ECVD 的无创性成像(C 级证据)。
- 2 对于出现符合左侧或右侧颈内动脉供血区局灶性神经症状的患者,推荐采用双功能超声检测颈动脉狭窄(C 级证据)。
- 3 对于有符合左侧或右侧颈内动脉供血区急性局灶性神经症状的患者,当超声检查不能确定颈动脉狭窄或结果可疑或出现其他不能诊断的结果时,可行磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)或 CT 血管造影(computed tomography angiography, CTA)(C 级证据)。
- 4 当颅外或颅内脑血管病尚未严重到足以导致怀疑缺血引起的神经系统症状时,应进行超声心动图检查以寻找心源性栓塞源(C 级证据)。
- 5 多种颈动脉成像模式所获得的检测结果的相关性应作为每个实验室实施这种诊断性检查的质量保证程序的组成部分(C 级证据)。

## II a 级推荐

- 1 对于怀疑由缺血引起的短暂性视网膜或半球神经系统症状的患者,当缺血的颅外病因不能确定时,CTA、MRA 或选择性脑血管造影对于寻找颅内血管病变是有用的(C 级证据)。
- 2 当初步无创性成像结果不确定时,用其他成像方法进行额外的检查是合理的。对于考虑行血运重建术的患者,当颈动脉双功能超声检查结果模棱两可或不确定时,MRA 或 CTA 可能是有用的(C 级证据)。
- 3 当颈动脉双功能超声检查显示颈动脉显著狭窄而计划行介入治疗时,MRA、CTA 或经导管对比血管造影对于评价狭窄严重程度并确定那些双功能超声未能充分评价的胸腔内或颅内血管病变是有用的(C 级证据)。
- 4 对于怀疑由缺血引起的短暂性视网膜或半球神经系统症状的患者,当因技术限制或存在禁忌证导致无创性成像不可行或结果不确定,或无创性成像检查结果不一致时,实施经导管对比血管造影以检测并确定颅外和(或)颅内脑血管病的特征是合理的(C 级证据)。
- 5 对于伴有肾功能不全或广泛性血管钙化的有

症状颈动脉粥样硬化患者,采用非对比 MRA 评价疾病严重程度是合理的(C 级证据)。

- 6 使用能始终如一地生成高质量影像的 MRI 系统而避免使用不能得出精确诊断结果的低场强 MRI 系统是合理的(C 级证据)。
- 7 对于临床怀疑存在颈动脉显著动脉粥样硬化但因幽闭恐怖症、体内植入心脏起搏器或其他装置而不适合行 MRI 检查的患者,采用 CTA 评价是合理的(C 级证据)。

## II b 级推荐

- 1 对于可能由脑缺血引起的非特异性神经系统症状患者,可考虑行颈动脉双功能检查(C 级证据)。
- 2 对于怀疑由缺血引起的短暂性视网膜或半球神经系统症状的患者,当双功能超声、MRA 或 CTA 提示颈动脉完全闭塞时,可考虑进行经导管对比血管造影来确定动脉管腔是否足够通畅以允许实施颈动脉血运重建术(C 级证据)。
- 3 对于因肾功能不全限制了决定性成像所需的对比剂剂量的患者,采用经导管对比血管造影评价单个血管区域是合理的(C 级证据)。

颈动脉超声、CTA 和 MRA 能为大多数患者提供指导药物、血管内介入或外科手术治疗选择所需要的信息。狭窄程度可根据 NASCET<sup>[70]</sup> 采用的血管造影标准来确定。虽然超声评价<sup>[136]</sup> 和其他公认的检测方法(如 CTA 和 MRA)有可能高估狭窄程度,但其与血管造影结果的一致性良好。血管直径缩小 75% 与管腔横截面积缩小 >90% 是相当的,牢记这一点至关重要。

对于某些病例,可能必须采用导管血管造影来确诊。这些先进的成像技术并不能广泛替代颈动脉双功能超声用于怀疑颈动脉狭窄的有缺血症状(或无症状但有风险)的患者的初步评价,要么是作为一项单独的诊断性检查方法,要么作为一种评价已知狭窄的严重程度的确认检查。颈动脉双功能超声检查的适应证如下<sup>[137-138]</sup>: (1) 存在颈部血管杂音的无症状患者; (2) 已知狭窄(>50%) 的无症状患者的随访; (3) 存在多个动脉粥样硬化危险因素患者的血管评价; (4) CAD 或 PAD 患者的卒中风险评估; (5) 一过性黑蒙; (6) 半球 TIA; (7) 选择适合行颈动脉血运重建术的卒中患者; (8) 颈动脉血运重建术的术后随访; (9) CEA 或支架置入术的围手术

期评估。

每种成像模式都有其优缺点,由于各种无创性成像模式生成的图像质量在各机构间存在差异,没有一种单一的成像模式可被推荐为优于其他模式。一般而言,多种颈动脉成像模式所获得的结果的关联应作为每个实验室和机构的质量保证程序的组成部分。将患者行经导管血管造影评价 ECVD 所获得的资料与无创性成像结果进行比较,对于无创性血管检查的准确性的评价或改善至关重要。下文主要对颈段颈动脉的动脉粥样硬化性疾病的评价进行讨论。涉及椎动脉以及同时涉及颈动脉和椎动脉的非动脉粥样硬化性病变(如创伤)<sup>[139-141]</sup>评价的文献十分缺乏。无创性成像和传统血管造影对这些病变的相对作用尚不确定。

精确评价动脉狭窄程度对于合适外科手术或血管内介入治疗患者的选择是必需的,当脑缺血被怀疑为患者神经系统症状的机制时,应行颅外颈动脉成像。对于 ECVD 患者的评价而言,从可行的血管成像模式中做出选择,决定何时联合采用多种模式以及谨慎应用血管造影都具有挑战性。在进行血管内介入治疗之前,需要对主动脉弓、近端颈部动脉以及狭窄部位的远端动脉进行成像以确定介入治疗的可行性。颈动脉分叉处的外科手术对解剖信息的要求较少,因为手术操作要求直接暴露目标动脉。

### 5.2 颈动脉双功能超声

双功能超声模式通过多普勒血流分析结合二维实时成像评价感兴趣血管(通常是颈部的颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉)和测量血流速度。这种方法并不直接测量动脉或狭窄病变的直径,而是将血流速度作为狭窄程度的一项指标(图3)。已有多项用于双功能超声评价颈动脉狭窄的方案<sup>[136,143-144]</sup>。颈内动脉收缩期峰值血流速度(peak systolic velocity, PSV)以及颈内动脉与同侧颈总动脉的PSV比率与血管造影确定的动脉狭窄程度最为相关。

超声是一种测量狭窄程度的准确方法,但需要注意的是,次全闭塞有时会被误认为完全闭塞。颈内动脉狭窄程度通常可用超声分为2类,一类为狭窄程度50%~69%,是动脉粥样硬化斑块使血流速度增高到正常值以上的拐点;另一类为狭窄程度70%~99%,为更严重的非闭塞性病变。尽管超声检查测得的血管狭窄与血管造影相近,但各实验室之间存在较大差异。根据一份共识文件<sup>[136]</sup>,当使用超声检查时,颈内动脉狭窄50%~69%与超声可

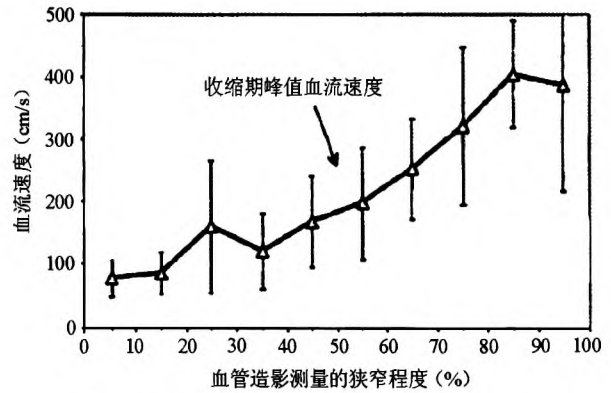


图3 收缩期峰值血流速度作为颈内动脉狭窄程度的测量指标<sup>[142]</sup>

颈内动脉收缩期峰值血流速度与对比血管造影测量的狭窄程度之间的相关性。注意相邻狭窄程度类别之间存在明显重叠。误差线表示平均值±标准差

检测到的斑块以及该血管收缩期 PSV 125~230 cm/s 一致。其他标准包括颈内动脉与颈总动脉 PSV 比率为2~4 以及颈内动脉舒张末期血流速度为40~100 cm/s。颈内动脉狭窄程度>70%的非闭塞性狭窄与该血管 PSV >230 cm/s 以及灰度或彩色多普勒超声显示的斑块和管腔狭窄相关。其他标准包括颈内动脉与颈总动脉PSV之比>4 以及颈内动脉舒张末期血流速度>100 cm/s。血流速度与不同狭窄程度存在相当大的重叠,这使得难以区分70%与略低于70%的狭窄程度,并支持采用更准确的血管成像方法对可疑或不确定的病例进行评价。颈内动脉与颈总动脉的血流速度比率可能有助于鉴别通过侧支循环的代偿性血流增加与真正的对侧颈内动脉狭窄或闭塞。

基于血流速度评价颈内动脉狭窄的缺陷包括女性的血流速度高于男性以及对侧颈内动脉闭塞时血流速度增高<sup>[145-146]</sup>。动脉严重迂曲、颈动脉高分叉、肥胖和血管广泛钙化均可降低超声检查的准确性。此外,颈动脉原位支架可降低血管壁的顺应性并导致血流速度增快<sup>[147]</sup>。超声检查可能无法鉴别动脉次全与完全闭塞,尽管这具有重要的临床意义。在这种情况下,静脉给予超声对比剂可提高诊断准确性<sup>[148-149]</sup>,但这些对比剂的安全性已受到质疑<sup>[150]</sup>。除这些技术因素外,操作者经验的差异会极大地影响检测的质量和结果的可靠性(表2)<sup>[151-153]</sup>。尽管存在这些局限性,由接受过良好培训且经验丰富的技术人员进行超声检查可对颈部颈动脉提供准确而相对廉价的评价<sup>[151-153,162-164]</sup>。该技术真正无创,患者

表 2 多普勒超声检查的差异性<sup>[167]</sup>

作者/研究类型	研究参数	结论
<b>不同中心之间的差异性</b>		
Perkins 等 <sup>[154]</sup> /观察	对颈动脉双功能超声检查的问卷调查;73 个血管实验室	诊断标准存在差异;狭窄分级方法存在差异
Robless 等 <sup>[155]</sup> /观察	对颈动脉双功能超声检查的问卷调查;71 个血管实验室	狭窄分级方法存在差异;使用的多普勒角度存在差异
Alexandrov 等 <sup>[156]</sup> /前瞻性	2 家医院的 2 个血管实验室;相同的设备	确定的血流速度标准在不同实验室之间对颈动脉狭窄分级具有不同的效度和预测值
Schwartz 等 <sup>[157]</sup> /前瞻性	9 家医院,10 种设备	不同设备之间使用各种参数量化狭窄程度的预测能力存在差异
Fillinger 等 <sup>[158]</sup> /连续性	2 个血管实验室,4 种设备,360 个分叉处	不同设备对于颈内动脉狭窄≥60% 的最准确的双功能超声诊断标准存在差异
Howard 等 <sup>[151]</sup>	37 个中心,63 台多普勒超声设备	不同设备之间多普勒超声的性能存在异质性
Howard 等 <sup>[100]</sup> /前瞻性	19 个中心,30 台多普勒超声设备	性能与设备-超声检查人员-阅读器系统有关。确保预测狭窄≥60% 具有 90% 阳性预测值的收缩期峰值血流速度截断值范围为 151~390 cm/s 或 5 400~11 250 Hz
<b>不同设备之间的差异性</b>		
Ranke 等 <sup>[159]</sup> /前瞻性	20 条颈内动脉,10 例患者,2 种不同的设备,同一名观察者	1 种设备狭窄内部的峰值血流速度显著更高
Wolstenhulme 等 <sup>[160]</sup> /前瞻性	2 种设备,43 例患者,同一名观察者	2 种设备的异质性限值: -0.47~0.45 m/s
Daigle 等 <sup>[161]</sup> /体外	6 种设备,经流速校准的 string flow phantom	6 种设备中的 5 种,与经过校准的 string flow phantom 相比,所有峰值流速均被高估
<b>观察者之间和观察者内部的差异性</b>		
Ranke 等 <sup>[159]</sup> /前瞻性	20 条颈内动脉,11 例患者,相同的设备,2 名观察者	观察者之间的差异性(以预测狭窄的 95% 可信区间表示):收缩期峰值血流速度为 13.6%,平均血流速度比率为 15.4%
Wolstenhulme 等 <sup>[160]</sup> /前瞻性	20 例患者,2 种设备,1 名观察者	2 种机器的观察者内部重复性系数为 0.48 cm/s

表 3 双功能超声检测颈动脉狭窄的敏感性和特异性<sup>[167]</sup>

研究(发表时间)	狭窄程度	颈动脉 (n)	敏感性 (%)	特异性 (%)
Serfaty 等 <sup>[168]</sup> (2000 年)	闭塞	46	100	90
Hood 等 <sup>[169]</sup> (1996 年)	闭塞	457	100	99
White 等 <sup>[170]</sup> (1994 年)	闭塞	120	80	100
Turnipseed 等 <sup>[171]</sup> (1993 年)	闭塞	34	100	100
Riles 等 <sup>[172]</sup> (1992 年)	闭塞	75	100	100
Riles 等 <sup>[172]</sup> (1992 年)	狭窄≥80%	75	85	80
Johnson 等 <sup>[173]</sup> (2000 年)	狭窄≥70%	76	65	95
Serfaty 等 <sup>[168]</sup> (2000 年)	狭窄≥70%	46	64	97
Huston 等 <sup>[174]</sup> (1998 年)	狭窄≥70%	100	97	75
Link 等 <sup>[175]</sup> (1997 年)	狭窄≥70%	56	87	98
Hood 等 <sup>[169]</sup> (1996 年)	狭窄≥70%	457	86	97
Bray 等 <sup>[176]</sup> (1995 年)	狭窄≥70%	128	85	96~97
Patel 等 <sup>[177]</sup> (1995 年)	狭窄≥70%	171	94	83
Turnipseed 等 <sup>[171]</sup> (1993 年)	狭窄≥70%	34	94	89
Bluth 等 <sup>[178]</sup> (2000 年)	狭窄≥60%	40	62	100
Jackson 等 <sup>[179]</sup> (1998 年)	狭窄≥60%	99	89	92
White 等 <sup>[170]</sup> (1994 年)	狭窄≥60%	120	73	88
Walters 等 <sup>[180]</sup> (1993 年)	狭窄≥60%	102	88	88
Serfaty 等 <sup>[168]</sup> (2000 年)	狭窄≥50%	46	94	83
Hood 等 <sup>[169]</sup> (1996 年)	狭窄≥50%	457	99.5	89
Bray 等 <sup>[176]</sup> (1995 年)	狭窄≥50%	128	87~95	96
Riles 等 <sup>[172]</sup> (1992 年)	狭窄≥50%	75	98	69

不必行静脉穿刺或暴露于电离辐射或具有潜在肾毒性的对比剂。尽管各实验室和操作者间的差异较大,但与传统血管造影相比,其检测或排除颈内动脉狭窄≥70% 的敏感性和特异性为 85%~90%

(表 3)<sup>[141,165-166]</sup>。

每个血管实验室均应有确保彩色多普勒超声与血管造影检测的狭窄评估具有可比性的质量保证程序。配备取得适当认证资格的超声检查人员和坚持严格的质量保证程序是血管实验室跨学科认证委员会认证所必需的,也与优良的结果(无创性血管检测认证标准,第 2 部分,血管实验室操作:颅外脑血管检测;参见:<http://www.icavl.org>) 相关。对于某些病例,对其斑块形态学进行描述是可能的并且具有治疗意义<sup>[181]</sup>,但这种检测尚未在临床实践中广泛应用。今后的技术进步有望开发出操作者依赖性较低的三维高分辨率动脉成像方法。

### 5.3 MRA

MRA 可生成颈部动脉的高分辨率无创性影像。流动血液的射频信号特征足以将其与周围软组织区分开来,从而允许对动脉腔进行成像<sup>[182]</sup>。然而,现在的发展趋势是应用对比增强 MRA 来放大流动血液与周围组织相比较的相对信号强度,并允许对颈部动脉进行更细致的评价<sup>[183-188]</sup>。使用对比增强 MRA 能对缓慢流动的血液进行更好的成像,因为其对血流速度和方向都很敏感。尽管存在伪影和其他局限性,但高质量 MRA 可为主动脉弓、颈部

和脑部动脉提供更精确的解剖学成像<sup>[167]</sup>,并可用来制定血运重建术计划,而不必使患者暴露于电离辐射。

技术改进已使图像采集时间明显缩短,呼吸和其他移动引起的伪影显著减少,从而极大地改善了 MRA 的质量,使之在许多应用方面(包括评价 ECVD 患者)能与传统血管造影相媲美。场强更高的成像系统(如 3 T 磁共振仪)、更大的磁场梯度以及更尖端的软件,均使得产生优于低场强系统的 MRA 图像质量成为可能。尽管受到患者欢迎,但开放式的低场强 MRI 系统不具备产生高质量 MRA 图像的能力。与血管造影相比,高质量 MRA 的敏感性为 97%~100%,特异性为 82%~96%<sup>[183-186,189]</sup>,尽管这些估计值存在一定的报道偏倚。

MRA 评价 ECVD 的缺陷包括对狭窄程度的高估(非对比增强 MRA 更明显)和不能区分次全与完全性动脉闭塞。更大的问题是不能对相当一部分伴有幽闭恐怖症、极端肥胖或体内有不相容性植入装置(如起搏器或除颤器)的患者进行检查,其中许多患者为动脉粥样硬化性 ECVD 高危人群。另一方面,MRA 相对于颈动脉超声和 CTA 的一个明显优势是其对动脉钙化相对不敏感。与超声检查一样,MRI 可用来评价动脉粥样硬化斑块的形态学<sup>[190-191]</sup>,但其在临床实践中的效用尚需进一步验证。

与用于 CTA 和传统血管造影的碘对比剂相比,用作磁共振对比剂的钆化合物的肾毒性和过敏反应发生率要低很多。然而,已有肾功能不全的患者使用大剂量钆对比剂进行 MRA 与肾性系统性纤维化症有关。这种人们了解甚少的疾病可引起皮肤硬化、皮下水肿、失能性关节挛缩和终末器官损害<sup>[192]</sup>。

#### 5.4 CTA

通过静脉注射放射对比剂可采集到薄层相邻轴位图像,从而获得多平面重建 CTA。快速图像采集和处理、连续图像采集(“螺旋 CT”)和多排 CT 系统已使高分辨率 CTA 用于临床实践成为可能<sup>[193-199]</sup>。与 MRA 一样,CTA 可提供从主动脉弓到整个 Willis 环的解剖学成像。多平面重建和分析甚至允许对非常扭曲的血管进行评价。与超声检查或 MRA 不同,CTA 可提供适合评价狭窄程度的动脉腔的直接影像。随着狭窄程度的加重,当残留管腔直径接近 CT 系统分辨率的极限时,容积平均法

表 4 CT 血管造影检测颈动脉狭窄的敏感性和特异性<sup>[167]</sup>

研究(发表时间)	狭窄程度	颈动脉 (n)	敏感性 (%)	特异性 (%)
Anderson 等 <sup>[207]</sup> (2000 年)	闭塞	80	69~100	98
Leclerc 等 <sup>[208]</sup> (1999 年)	闭塞	44	100	100
Marcus 等 <sup>[209]</sup> (1999 年)	闭塞	46	100	100
Verhoek 等 <sup>[210]</sup> (1999 年)	闭塞	38	66~75	87~100
Magarelli 等 <sup>[211]</sup> (1998 年)	闭塞	40	100	100
Link 等 <sup>[175]</sup> (1997 年)	闭塞	56	100	100
Leclerc 等 <sup>[212]</sup> (1995 年)	闭塞	39	100	100
Dillon 等 <sup>[213]</sup> (1993 年)	闭塞	50	81~87.5	97~100
Schwartz 等 <sup>[214]</sup> (1992 年)	闭塞	40	100	100
	狭窄≥80%	—	—	—
Anderson 等 <sup>[207]</sup> (2000 年)	狭窄≥70%	80	67~77	84~92
Leclerc 等 <sup>[208]</sup> (1999 年)	狭窄≥70%	44	67~100	94~97
Marcus 等 <sup>[209]</sup> (1999 年)	狭窄≥70%	46	85~93	93~97
Verhoek 等 <sup>[210]</sup> (1999 年)	狭窄≥70%	38	80~100	95~100
Magarelli 等 <sup>[211]</sup> (1998 年)	狭窄≥70%	40	92	98.5
Link 等 <sup>[175]</sup> (1997 年)	狭窄≥70%	56	100	100
Leclerc 等 <sup>[212]</sup> (1995 年)	狭窄≥70%	39	87.5~100	96~100
Dillon 等 <sup>[213]</sup> (1993 年)	狭窄≥70%	50	81~82	94~95
Schwartz 等 <sup>[214]</sup> (1992 年)	狭窄≥70%	40	100	100
	狭窄≥60%	—	—	—
Anderson 等 <sup>[207]</sup> (2000 年)	狭窄≥50%	80	85~90	82~91

会影响检测的准确性。

与 MRA 一样,CTA 正在经历快速的技术革新。探测器排数的增加使得成像速度更快、分辨率更高和视野更大,16、32、64、256 和 320 排 CT 以及双源 CT 系统已用于临床<sup>[200-201]</sup>。探测器排数较少的设备图像采集速度较慢,这使得静脉团注的对比剂在成像完成前通过动脉并进入毛细血管和静脉,由于这些结构的竞争性增强而降低了图像质量。相反,应用探测器排数较多的扫描仪可在动脉相提供更快的图像采集,减少运动和呼吸伪影以及所需对比剂的容积。设备、成像方案和判读者的经验对于 CTA 的准确性非常重要<sup>[202-205]</sup>,但近期进行的研究显示,CTA 在评价 ECVD 患者方面优于经导管血管造影,其敏感性为 100%,特异性为 63% (95% CI 25%~88%);CTA 显示狭窄程度<70% 的颈动脉狭窄的阴性预测值为 100%<sup>[206]</sup> (表 4)。然而,根据一项对用或不用静脉对比剂对超声检查、CTA 和 MRA 进行的比较研究,文献中无创性成像评价颈部颈动脉狭窄的准确性可能普遍被高估<sup>[215]</sup>。

对相对较大容积碘对比剂的需求将 CTA 的应用限制在肾功能适当的患者中。尽管已对几种策略进行过评价,但针对降低对比剂诱导性肾病风险的药物治疗的讨论超出了本文的范围。更快的图像采集和更多的探测器排数可改进这一问题。与超声检查一样,严重钙化性病变会使得难以评价狭窄严重

程度,次全与完全性动脉闭塞的区分也很成问题<sup>[216]</sup>。金属牙植入体或颈部外科金属夹产生的伪影可能会遮蔽颈部动脉。肥胖或不配合(活动)的患者也难以准确扫描,但胸部植入起搏器和除颤器不会妨碍颈部动脉的 CTA 检查。

其他 CT 灌注成像技术能提供关于脑血流的额外信息,有助于确定向脑部供血的颅外和颅内动脉狭窄性病变的血流动力学意义。与用来评价脑灌注的颈部双功能超声、经颅多普勒超声、MRI 和放射性核素成像一样,尚无令人信服的证据表明现有的成像方法能可靠预测以后卒中的风险,也无充分的依据做出将这些技术广泛应用于颈部动脉疾病评价的推荐。

### 5.5 经导管对比血管造影

传统数字血管造影仍然是在 ECVD 患者中与其他血管成像方法比较的金标准。几种用于检测颈内动脉狭窄程度的方法对于相同程度解剖学狭窄的血管会产生明显不同的测量结果(图 4),但 NASCET 采用的方法具有一定的优势,已被广泛应用于大多数近期临床试验。在 ECVD 患者的个体评价以及无创性成像技术的准确性评价中,都有必要具体说明使用的方法学。成本和伴随的风险妨碍了血管造影被用作一种筛查手段。最令人担心的并发症是卒中,当由经验丰富的医生进行这项操作时,其发生率 < 1%<sup>[218-225]</sup>。在某些队列中报道的诊断性血管造影的卒中发生率相当高,以 ACAS 最为明显<sup>[71]</sup>,其发生率为 1.2%,其原因是该研究中少数研究中心的并发症非常多。其他一些研究的并发症发生率则相当低<sup>[226]</sup>,大多数专家认为诊断性血管造影的卒中发生率 > 1% 是不可接受的<sup>[227]</sup>。对于因肥胖、肾功能不全或体内植入强磁性材料而在技术上不适合或无法进行 CTA 或 MRA 检查的患者,血管造影可作为评价 ECVD 的首选方法;当无创性成像检查结果互相矛盾时,进行血管造影检查是合适的。然而,在临床实践中,大多数 ECVD 患者的诊断性评价不必行经导管血管造影,而是越来越多地被作为联合应用支架置入术的治疗性血运重建操作的组成部分。

### 5.6 个体患者的血管成像模式的选择

因为广泛可用且费用相对较低,人们更偏爱使用颈动脉双功能超声来筛查中危患者。当该方法在有症状患者中未发现明显狭窄时,应考虑采用其他能检测更近端或更远端病变的血管成像模式进行进

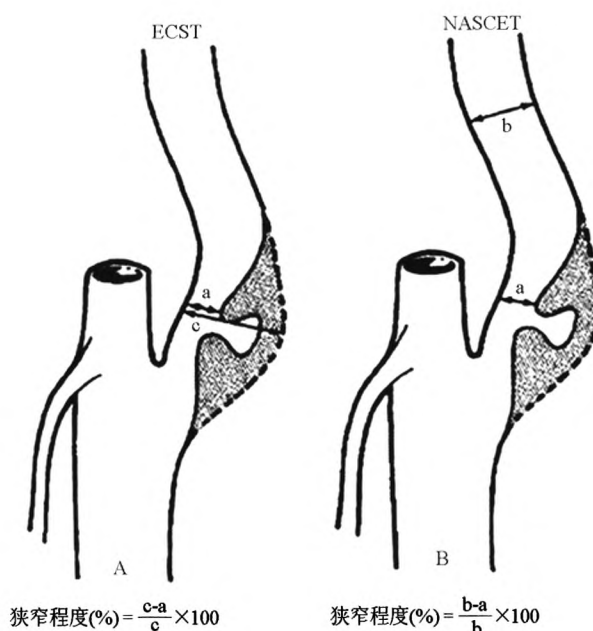


图 4 用于检测颈动脉狭窄程度的血管造影方法<sup>[217]</sup>

ECST: 欧洲颈动脉外科手术试验; NASCET: 北美有症状颈动脉内膜切除术

一步的解剖学评价。如果超声成像的结果模棱两可或不确定,可进行 MRA 或 CTA 来证实动脉粥样硬化性病变的程度并提供额外的解剖学信息。相反,对于预测存在病变可能性较高的患者,可首先行 MRA 或 CTA 检查,以便更全面地评价位于主动脉弓远端的脑血管,因为仅用超声成像不能提供对超出超声探头范围的胸腔内或颅内病变的评价。此外,双功能超声检查可能会高估颈内动脉闭塞对侧的狭窄程度。在选择行颈动脉血运重建术的无症状患者时,这是一个非常重要的考虑事项;在这种情况下,推荐采用其他成像模式进一步确认超声检查的结果。对于因幽闭恐怖症、体内植入心脏起搏器或其他原因而不适合行 MRA 检查的患者,可采用 CTA 进行评价;而对于颈动脉存在广泛钙化的患者,应行 MRA 检查。由于要暴露于碘对比剂,肾功能不全患者是 CTA 检查的相对禁忌证;同样,相对罕见的肾源性系统性纤维化也减少了钆对比增强 MRA 的使用。

由于任何一种推荐的成像模式均有可能获得高质量影像,因此这里只提出一般性的建议。考虑到一家机构的成像质量和资源可利用性与其他机构存在差异,其他因素可能会影响到具体患者最佳成像模式的选择。但一般而言,常规血管造影通常用于其他成像方法不能获得足够详细疾病描述的患者



(无创性成像检查得出的结果不一致)或存在肾功能不全的患者(对单个血管区域进行评价可能会限制对比剂的暴露)。例如,一例表现为左侧半球卒中或 TIA 的患者采用左侧颈总动脉选择性血管造影评价可能最优,因为仅需使用少量对比剂,不太可能加重肾功能不全,但却能提供责任血管及其分支的明确图像。

## 6 颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化性病变患者的内科治疗

### 6.1 对高血压治疗的推荐意见

#### I 级推荐

对于存在高血压的无症状颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者,推荐进行抗高血压治疗以维持血压低于 140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)<sup>[111,228-231]</sup> (A 级证据)。

#### II a 级推荐

除超早期外,存在高血压的有症状颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者很可能需要进行抗高血压治疗,但具体血压目标值(如低于 140/90 mm Hg)的治疗益处(相对于加重脑缺血风险)尚未确立(C 级证据)。

高血压可增高卒中风险,血压与卒中之间的联系是连贯性的<sup>[232-234]</sup>。血压每增高 10 mm Hg,卒中风险增高 30%~45%<sup>[235]</sup>。相反,抗高血压治疗可降低卒中风险<sup>[230]</sup>;对超过 40 项临床试验和 >188 000 例患者进行的汇总分析显示,在血压降至 115/75 mm Hg 以前,收缩压每降低 10 mm Hg,卒中风险降低 33%<sup>[230-231]</sup>。一项对 7 项随机试验进行的系统评价显示,抗高血压治疗可使复发性卒中风险降低 24%<sup>[228]</sup>。血压降低的程度比抗高血压治疗的类型更重要<sup>[230]</sup>。由于这些原因,AHA/ASA 缺血性卒中或 TIA 患者卒中预防指南推荐对于所有缺血性卒中或 TIA 患者在超早期过后进行抗高血压治疗<sup>[111]</sup>。

流行病学研究,包括 ARIC 研究<sup>[17]</sup>、心血管健康研究<sup>[236]</sup>、弗雷明汉心脏研究<sup>[237]</sup>和多种族动脉粥样硬化研究(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA)<sup>[238]</sup>以及其他研究均显示,高血压与颈动脉粥样硬化形成风险有关<sup>[17,236,238-240]</sup>。例如,弗雷明汉心脏研究表明,收缩压每增高 20 mm Hg,颈动脉狭窄 >25% 的风险增高 2 倍<sup>[237]</sup>。老年人收缩期高血压研究(Systolic Hypertension in the Elderly Program,

SHEP)显示,收缩压 $\geq 160$  mm Hg 是颈动脉狭窄的最强独立预测因素<sup>[241]</sup>。对涉及大约 50 000 例患者的 17 项高血压治疗研究进行的汇总分析显示,抗高血压治疗可使卒中风险降低 38%,致死性卒中风险降低 40%<sup>[242]</sup>。在较大年龄跨度内的白人和黑人中均存在这种有益影响<sup>[242]</sup>。培哌普利预防复发性卒中研究(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, PROGRES)纳入 6 105 例既往有缺血性卒中病史的患者,随机分组后接受血管紧张素转换酶抑制剂培哌普利和利尿药呋达帕胺联合治疗或安慰剂治疗,结果显示,联合治疗能显著性降低复发性缺血事件风险(RR 降低 28%,95% CI 17%~38%; $P < 0.000 1$ )<sup>[229]</sup>。降压治疗的保护价值甚至扩大至无高血压的患者,这一现象在心脏转归预防评估(Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE)试验中同样得到证实。后者显示,随机分组接受培哌普利治疗的全身性动脉粥样硬化患者的卒中风险较安慰剂组显著性降低(RR 0.68; $P < 0.001$ )<sup>[243]</sup>。

然而,对于有症状重度颈动脉狭窄患者,尚不清楚抗高血压治疗究竟是有益还是因降低脑灌注而有害。在某些重度颈动脉狭窄患者中,脑血管反应性受损可能与同侧缺血事件风险增高有关<sup>[244]</sup>。国家高血压预防、检测、评价和治疗联合委员会第 7 次报告(The Seventh Report of the Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7)推荐对缺血性心脏病或 PAD 患者进行降压治疗,但未提供关于 ECVD 患者高血压治疗的具体推荐意见<sup>[245]</sup>。

### 6.2 戒烟

#### 6.2.1 对戒烟的推荐意见

##### I 级推荐

对于吸烟的颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者,应建议其戒烟并提供戒烟干预,以降低动脉粥样硬化进展和卒中风险<sup>[246-250]</sup> (B 级证据)。

吸烟可使缺血性卒中的 RR 增高 25%~50%<sup>[247-253]</sup>。与继续吸烟者相比,戒烟者 5 年内的卒中风险会出现显著性降低<sup>[248,250]</sup>。大样本流行病学研究显示,吸烟与颅外颈动脉 IMT 和颈动脉狭窄严重程度相关<sup>[23,254-257]</sup>。ARIC 研究显示,与不吸烟者相比,当前和以往吸烟者 3 年期间的颈动脉 IMT 进展分别增高 50% 和 25%<sup>[252]</sup>。弗雷明汉心脏研究显示,随着时间的推移,颅外颈动脉狭窄与吸烟量相

关<sup>[237]</sup>。心血管健康研究显示,当前吸烟者颈动脉狭窄程度要重于以往吸烟者,而且颈动脉狭窄程度与吸烟量(包·年)之间存在显著相关性<sup>[239]</sup>。在 NOMASS 和柏林脑缺血数据库(Berlin Cerebral Ischemia Databank, BCID)研究中,伴有脑缺血的吸烟者发现颈动脉狭窄 > 60% 的 RR 分别为 1.5 和 3.9<sup>[258]</sup>。

### 6.3 高脂血症的控制

#### 6.3.1 控制高脂血症的推荐意见

##### I 级推荐

推荐对所有颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者应用他汀类药物进行降脂治疗,使低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平低于100 mg/dl(2.59 mmol/L)<sup>[111,259-260]</sup>(B 级证据)。

##### II a 级推荐

- 1 对于既往有缺血性卒中史的所有颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者,采用他汀类药物治疗使 LDL-C 水平接近或低于 70 mg/dl(1.81 mmol/L)是合理的<sup>[259]</sup>(B 级证据)。
- 2 如果他汀类药物(包括大剂量他汀和强效他汀)不能达到为患者选定的目标,加用另一种有改善转归证据的其他药物(如胆汁酸多价螯合剂或烟酸)进行强化降 LDL-C 药物治疗可能有效<sup>[261-264]</sup>(B 级证据)。
- 3 对于不能耐受他汀类药物的患者,采用胆汁酸多价螯合剂或烟酸进行降 LDL-C 治疗是合理的<sup>[261,263,265]</sup>(B 级证据)。

胆固醇与缺血性卒中之间的联系不像胆固醇与 MI 的相关性那样明显,基于人群的研究结果也不一致。多重危险因素干预试验(Multiple Risk Factor Intervention Trial, MR FIT)纳入超过 350 000 例男性患者,死亡风险(RR)随着血清胆固醇水平的增高而进行性增高,在最高水平时超过 2.5<sup>[266]</sup>。然而,对 45 个前瞻性观察性队列约 450 000 名个体进行的一项分析显示,高胆固醇血症与卒中无关<sup>[267]</sup>。ARIC 研究显示,血脂水平与偶发性缺血性卒中之间的相关性较弱<sup>[268]</sup>。不过,女性健康研究(在 27 937 名年龄 ≥ 45 岁的美国女性中进行的一项前瞻性队列研究)显示,总胆固醇和 LDL-C 水平与缺血性卒中风险增高强烈相关<sup>[269]</sup>。相对于最低五分位数组患者,非高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平

位于最高五分位数组患者今后发生缺血性卒中的 RR 为 2.25。对 61 项前瞻性观察性研究(大多在西欧或北美完成,包括约 900 000 名年龄 40~89 岁的成年人,无既往病史,随访时间接近 1 200 万人·年)进行的一项汇总分析显示,在年龄为 40~59 岁的一般人群中,总胆固醇水平仅与缺血性卒中病死率呈弱相关,而这主要归因于胆固醇与高血压之间的联系<sup>[270]</sup>。此外,在血压低于平均值的人群中,仅在中年人观察到正相关联系。在老年人群(70~89 岁)和收缩压 > 145 mm Hg 者中,血清总胆固醇水平与出血性卒中和总体卒中病死率呈负相关<sup>[270]</sup>。然而,流行病学研究却一致显示,胆固醇与通过 IMT 检测确定的颈动脉粥样硬化相关<sup>[25,255,271]</sup>。弗雷明汉心脏研究显示,总胆固醇水平每增高 10 mg/dl(0.26 mmol/L),颈动脉狭窄 > 25% 的 RR 约为 1.1<sup>[237]</sup>。MESA 研究显示,MRI 检测到的颈动脉斑块脂质核心与总胆固醇水平强烈相关<sup>[272]</sup>。

采用他汀类药物进行的降脂治疗可降低动脉粥样硬化患者的卒中风险<sup>[273]</sup>。2 项大样本汇总分析在伴有 CAD 或其他动脉粥样硬化表现或动脉粥样硬化风险增高的患者中探讨了他汀类药物对卒中风险的影响<sup>[274-275]</sup>。其中,一项涉及 26 项试验和超过 90 000 例患者的汇总分析显示,他汀治疗可使所有卒中风险降低约 21%<sup>[274]</sup>,血清 LDL-C 水平每降低 10%,卒中风险降低 15.6%<sup>[274]</sup>;另一项对 9 项试验超过 65 000 例患者的汇总分析显示,血清 LDL-C 水平每下降 1 mmol/L,缺血性卒中风险降低 22%<sup>[275]</sup>。这 2 项汇总分析均显示,降低 LDL-C 水平对出血性卒中风险无影响。

一项随机试验——强化降低胆固醇水平预防卒中研究(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL),在近期卒中或 TIA 患者中前瞻性比较了阿托伐他汀(80 mg/d)与安慰剂对卒中风险的影响<sup>[259]</sup>。他汀类药物治疗可使 5 年期间的卒中绝对风险降低 2.2%,所有卒中的 RR 降低 16%,缺血性卒中的 RR 降低 22%<sup>[206]</sup>。

缺血性卒中的原因有多种,仅有少数研究专门在 ECVD 患者中探讨了他汀类药物对卒中的影响;现有的资料提示,他汀类药物有益。一项对试验资料进行的后续亚组分析显示,在伴与不伴颈动脉狭窄的患者中,主要终点指标(致死性和非致死性卒中)或次要终点指标的治疗效果并无差异<sup>[276]</sup>。在伴有颈动脉狭窄的患者中,主要益处体现为所有脑

血管和心血管事件的联合下降,阿托伐他汀治疗可使任何卒中的风险下降 33% ( $HR$  0.67, 95%  $CI$  0.47~0.94;  $P=0.02$ ),严重冠状动脉事件风险降低 43% ( $HR$  0.57, 95%  $CI$  0.32~1.00;  $P=0.05$ )。在阿托伐他汀治疗组,随后的颈动脉血运重建术减少 56% ( $HR$  0.44, 95%  $CI$  0.24~0.79;  $P=0.006$ )<sup>[276]</sup>。因此,与这项试验的总体结果一致,采用大剂量阿托伐他汀进行降脂治疗能降低伴有和不伴颈动脉狭窄患者各种脑血管事件和总体心血管事件风险,但伴有颈动脉狭窄的患者获益更大<sup>[276]</sup>。

他汀类药物可使 CAD 患者的 MI 和心血管性死亡风险分别降低 23% 和 19%<sup>[275]</sup>。此外,他汀治疗可减缓颈动脉粥样硬化进展或引起其消退。在心脏保护研究中,他汀类药物治疗组 CEA 减少 50%<sup>[277]</sup>。对 9 项他汀类药物治疗随机对照试验进行的汇总分析显示,他汀类药物治疗的效果与 LDL-C 下降程度密切相关。LDL-C 水平每下降 10%,所有卒中风险下降 15.5% (95%  $CI$  6.7%~23.6%),年颈动脉 IMT 减少 0.73% (95%  $CI$  0.27%~1.19%)<sup>[274]</sup>。瑞舒伐他汀对 IMT 影响的测评研究 (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin, METEOR) 显示,在弗雷明汉风险评分较低且血清 LDL-C 水平增高的患者中,与安慰剂相比,瑞舒伐他汀治疗能在 2 年期间减缓颈动脉 IMT 的进展<sup>[278]</sup>。一项汇总分析纳入的 2 项试验对高强度与低强度他汀治疗进行了比较。降胆固醇治疗对动脉生物学的影响调查 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol, ARBITER) 显示,阿托伐他汀 (80 mg/d) 治疗 12 个月后颈动脉 IMT 消退,而普伐他汀 (40 mg/d) 治疗后 IMT 却维持不变<sup>[279]</sup>。阿托伐他汀和普伐他汀治疗组 LDL-C 水平分别为 (1.96±0.59) mmol/L 和 (2.84±0.78) mmol/L。阿托伐他汀与辛伐他汀对动脉粥样硬化进展影响比较研究 (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression, ASAP) 纳入了家族性高脂血症患者,结果显示,阿托伐他汀 (80 mg/d) 治疗 2 年后颈动脉 IMT 减小,而辛伐他汀 (40 mg/d) 治疗后 IMT 反而增加<sup>[280]</sup>。

尚不清楚除大剂量他汀类药物外的其他调脂治疗能否降低缺血性卒中风险或颈动脉疾病的严重程度。在参与冠状动脉药物治疗试验 (Coronary Drug Project) 的患者中,烟酸可降低 15 年死亡发生率 (在

研究完成后 9 年),主要是因为降低了冠状动脉疾病引起的死亡发生率,对脑血管病引起的死亡风险仅有相对较小的获益趋势<sup>[281]</sup>。退伍军人事务部 HDL 干预试验显示,在血清 HDL 胆固醇水平较低的 CAD 男性患者中,吉非贝齐能降低总体卒中 (主要是缺血性卒中) 风险<sup>[282]</sup>。非诺贝特干预降低糖尿病患者缺血事件风险 (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD) 研究显示,非诺贝特并不能降低糖尿病患者的卒中发生率<sup>[283]</sup>。降低胆固醇预防动脉粥样硬化性卒中 (Cholesterol Lowering Atherosclerosis, CLAS) 研究显示,考来替泊与烟酸联合应用可减缓颈动脉 IMT 进展<sup>[58]</sup>。ARBITER-2 研究显示,在 HDL 胆固醇水平较低的 CAD 患者中,在他汀类药物治疗基础上加用缓释烟酸后的颈动脉 IMT 进展与单独应用他汀类药物治疗并无显著性差异,尽管具有倾向于支持双重治疗的趋势<sup>[284]</sup>。在依折麦布 + 大剂量辛伐他汀与辛伐他汀单药治疗对杂合子家族性高胆固醇血症患者动脉粥样硬化进展的影响 (Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, ENHANCE) 研究中,依折麦布 + 辛伐他汀对家族性高胆固醇血症患者颈动脉 IMT 进展的影响并不比单用辛伐他汀更大<sup>[285]</sup>。

## 6.4 糖尿病的管理

### 6.4.1 对颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者糖尿病管理的推荐意见

#### II a 级推荐

- 1 饮食、锻炼和降糖药对伴有糖尿病的颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者有益。但是,强化降糖治疗使糖基化血红蛋白 A1c 水平低于 7.0% 预防卒中的益处尚不确定<sup>[286-287]</sup> (A 级证据)。
- 2 对于伴有糖尿病的颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者,给予适当剂量的他汀类降脂药使 LDL-C 水平接近或低于 70 mg/dl (1.81 mmol/L) 来预防卒中和其他缺血性心血管事件是合理的<sup>[288]</sup> (B 级证据)。

糖尿病患者的缺血性卒中风险较非糖尿病患者增高 2~5 倍<sup>[289-291]</sup>。心血管健康研究显示,空腹和餐后血糖水平增高可使卒中风险增高<sup>[292]</sup>,而糖尿

病与颈动脉 IMT 和颈动脉狭窄程度相关<sup>[24]</sup>。胰岛素抵抗与动脉粥样硬化研究 (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) 显示,糖尿病和空腹血糖水平均与颈动脉 IMT 相关,糖尿病患者的颈动脉 IMT 进展较非糖尿病患者快 1 倍<sup>[293-295]</sup>。同样,ARIC 研究显示糖尿病与颈动脉 IMT 进展相关<sup>[254,291,296]</sup>,而鹿特丹研究显示糖尿病可预测颈动脉粥样硬化向严重阻塞的进展<sup>[297]</sup>。糖尿病干预和并发症流行病学 (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC) 研究显示,糖尿病患者的颈动脉 IMT 进展较非糖尿病患者更显著<sup>[298]</sup>,而接受强化胰岛素治疗的糖尿病患者的进展较常规胰岛素治疗者缓慢。多项随机试验显示,与格列美脲相比,吡格列酮可使颈动脉 IMT 进展减缓或消退<sup>[299-300]</sup>。

多项试验探讨了强化血糖调控对血管事件(卒中为次要转归指标)的影响。英国前瞻性糖尿病研究(the United Kingdom Prospective Diabetes study)显示,与常规治疗相比,强化血糖控制对 2 型糖尿病患者的卒中风险并无影响<sup>[301]</sup>。控制糖尿病患者心血管风险行动(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)研究<sup>[286]</sup>以及糖尿病与血管性疾病行动:配德利与达美康 MR 对照评价(Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, ADVANCE)研究<sup>[287]</sup>显示,与常规治疗相比,分别使糖基化血红蛋白水平 < 6.0% 和 < 5.5% 的强化降糖治疗并不能降低 2 型糖尿病患者的卒中风险。在糖尿病控制与并发症试验(Diabetes Control and Complications Trial, DDCT)/EDIC 研究的长期随访阶段,强化胰岛素治疗使 1 型糖尿病患者的非致死性 MI、卒中或心血管病死亡发生率下降 57%,但在 17 年的随访期间绝对风险仅降低 < 1%。这些观察结果提示,为减少 19 例患者的心血管事件需要对 700 例患者治疗 17 年;每年预防单个事件的 NNT 为 626,预防卒中的回报相当低<sup>[302]</sup>。该研究未分别报道对致死性和非致死性卒中的影响<sup>[302]</sup>。

对于糖尿病患者,积极控制其他可干预因素的重要性至少与治疗高血糖同样重要。英国短暂性脑缺血发作(United Kingdom Transient Ischemic Attack, UK-TIA)研究显示,在降低复发性卒中发生率方面,治疗高血压比控制血糖更有益<sup>[303]</sup>。对于血清 LDL-C 水平正常的 2 型糖尿病患者,给予阿托伐他汀 10 mg/d 是安全和有效的,可使心血管事件风险降低

37%,卒中风险降低 48%<sup>[288]</sup>。尽管这项研究没有确定颈动脉粥样硬化的严重程度,但结果提示给予他汀类药物对于糖尿病患者可能是有益的,即使这些患者的血脂水平并未升高。其他药物,如贝特类,并未显示出对糖尿病患者有相似的益处<sup>[283,304]</sup>。

### 6.5 高同型半胱氨酸血症

高同型半胱氨酸血症可增高卒中风险。对涉及超过 16 000 例患者的 30 项研究进行的汇总分析显示,血浆同型半胱氨酸浓度相差 25% (相当于约 3  $\mu\text{mol/L}$ ) 与卒中风险相差 19% 相关<sup>[305]</sup>。同型半胱氨酸水平增高的老年患者出现颅外颈动脉狭窄 > 25% 的风险增高 1 倍,血浆叶酸和 5'磷酸吡哆醛浓度与颈动脉狭窄呈负相关<sup>[306]</sup>。ARIC 研究显示,同型半胱氨酸水平位于最高五分位数组的参试者颈动脉 IMT 增高的可能性是最低五分位数组患者的 3 倍<sup>[307]</sup>,该发现与珀斯颈动脉疾病超声评价研究(Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment study)<sup>[308]</sup> 相近,但在调整肾功能之后,同型半胱氨酸水平与颈动脉 IMT 的相关性消失或减弱<sup>[309]</sup>。

在美国和加拿大,在对谷物产品进行叶酸强化后,卒中发生率下降,而且平均血浆同型半胱氨酸浓度回落,而在未进行叶酸强化的英格兰和威尔士则不然<sup>[310]</sup>。对 8 项一级预防随机试验进行的汇总分析显示,补充叶酸可使卒中风险降低 18%<sup>[311]</sup>。尽管如此,一些对已患有血管性疾病的患者进行的研究并未证实应用复合维生素 B 治疗降低同型半胱氨酸水平对心血管转归(包括卒中)有益。维生素干预预防卒中(Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP)研究显示,与较低剂量的复方制剂相比,大剂量维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸的复方制剂可使血浆同型半胱氨酸水平降低 2  $\mu\text{mol/L}$ ,但复发性缺血性卒中风险并未降低<sup>[312]</sup>。在已患有血管性疾病或糖尿病的患者中,联合应用维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸可使血浆同型半胱氨酸水平下降 2.4  $\mu\text{mol/L}$ ,但对心血管性死亡、MI 或卒中组成的联合终点以及单个组成成分均无影响<sup>[313]</sup>。同样,在已患有血管性疾病或存在  $\geq 3$  个危险因素的女性患者中,这种复合维生素 B 联合治疗可使血浆同型半胱氨酸浓度下降 2  $\mu\text{mol/L}$  以上,但并未改变由 MI、卒中、冠状动脉血运重建术或心血管性死亡组成的主要联合终点发生率以及作为次要终点的卒中发生率<sup>[314]</sup>。

鉴于高同型半胱氨酸血症在 CAD 患者中也只

是一种风险指标而非治疗靶点,而且补充维生素似乎不能影响临床转归,因此本写作委员会认为,现有的证据并不足以制定出支持或反对在 ECVD 患者中常规补充维生素治疗的推荐意见。

## 6.6 肥胖和代谢综合征

在调整其他危险因素后,根据世界卫生组织和美国国家胆固醇教育计划基于血糖、高血压、血脂异常、体质指数、腰臀比和尿白蛋白排泄率确定的代谢综合征,与跨几个年龄层和种族人群的男性和女性颈动脉粥样硬化相关<sup>[315-324]</sup>。颈动脉粥样硬化与代谢综合征的关系随着其组分数量的增多而成比例增强( $P < 0.001$ )<sup>[325-327]</sup>。至于代谢综合征的单个组分,这种相关性最强的是高血压<sup>[317,320-321,326,328-329]</sup>,几项研究报道高胆固醇血症和肥胖也与颈动脉粥样硬化相关<sup>[317,330]</sup>。腹壁多脂症独立于其他血管疾病危险因素而与卒中和 TIA 成等级相关<sup>[331]</sup>。

## 6.7 缺乏体力活动

缺乏体力活动是报道较多的卒中的一种可干预危险因素,其发生率为 25%,归因风险为 30%,RR 为 2.7,但干预引起的风险降低却并不清楚<sup>[33,332]</sup>。尽管如此,多项汇总分析和观察性研究提示,中等强度到高强度体力活动的个体卒中风险较低<sup>[333]</sup>。体力活动与作为亚临床动脉粥样硬化指标的颈动脉 IMT 之间的关系尚不统一<sup>[334-337]</sup>。此外,尚不清楚单纯的锻炼(在不影响其他危险因素,如减轻肥胖、改善血脂检测值和控制血糖的情况下)是否对降低卒中风险有益。

## 6.8 抗栓治疗

### 6.8.1 对不行血运重建术的颅外颈动脉粥样硬化性疾病患者抗栓治疗的推荐意见

#### I 级推荐

- 1 对于患有累及颅外颈动脉和(或)椎动脉的闭塞性或非闭塞性动脉粥样硬化患者,推荐应用阿司匹林(75~325 mg/d)进行抗血小板治疗来预防 MI 和其他缺血性心血管事件,尽管这种治疗在无症状患者中对卒中预防的益处尚不确定<sup>[33,260,305,338]</sup>(A 级证据)。
- 2 对于既往有缺血性卒中或 TIA 史的闭塞性或非闭塞性颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者,推荐单用阿司匹林(75~325 mg/d)、单用氯吡格雷(75 mg/d)或联合应用阿司匹林与缓释型双嘧达莫(分别为 25 mg 和 200 mg,2 次/d)进行

抗血小板治疗(B 级证据),而非联合应用阿司匹林与氯吡格雷<sup>[260,305,339-342]</sup>(B 级证据)。抗血小板治疗方案应根据患者危险因素情况、成本、耐受性和其他临床特征以及管理机构的指导进行个体化选择。

- 3 对于伴<sup>[343-344]</sup>(B 级证据)或不伴(C 级证据)缺血症状的颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者,推荐使用抗血小板药而非口服抗凝药(对阿司匹林过敏或存在禁忌证的患者,参见下文 IIa 级推荐的第 2 条推荐意见)。

#### II a 级推荐

- 1 对于有抗凝治疗适应证(如心房颤动或机械心脏瓣膜置换)的颅外脑血管动脉粥样硬化患者,给予维生素 K 拮抗药[如华法林,调整剂量使目标国际标准化比率(international normalized ratio, INR)达到 2.5(范围 2.0~3.0)]预防血栓栓塞性缺血事件是有益的<sup>[345]</sup>(C 级证据)。
- 2 对于因除活动性出血之外的其他因素(包括过敏)导致禁忌使用阿司匹林的颅外颈动脉或椎动脉粥样硬化患者,氯吡格雷(75 mg/d)或噻氯匹定(250 mg,2 次/d)均是合理的备选方案(C 级证据)。

#### III 级推荐:无益

- 1 对于出现 TIA 或急性缺血性卒中的颅外脑血管动脉粥样硬化患者,不推荐使用普通肝素或低分子肝素进行足量胃肠外抗凝治疗<sup>[2,346-347]</sup>(B 级证据)。
- 2 在卒中或 TIA 发病后 3 个月内,不推荐氯吡格雷与阿司匹林联合应用<sup>[340]</sup>(B 级证据)。

尽管与安慰剂相比,抗血小板药可降低 TIA 或既往卒中患者的卒中风险<sup>[305]</sup>(表 5),但尚无具有足够效能的对照研究证实血小板抑制药在无症状 ECVD 患者中预防卒中的有效性。无症状颈部血管杂音研究(Asymptomatic Cervical Bruit Study)在双功能超声检查显示颈动脉狭窄 >50% 但无神经系统症状的患者中对肠溶阿司匹林(325 mg/d)与安慰剂进行了比较。根据接近 2 年的随访,安慰剂组和阿司匹林组缺血事件和全因死亡的年发生率分别为 12.3% 和 11.0% ( $P = 0.61$ ),但 372 例的样本量不足以检测到有临床意义的差异<sup>[348]</sup>。退伍军人事务部协作研究<sup>[76]</sup>和 ACAS 研究<sup>[74]</sup>显示,单用阿司匹林

治疗组的卒中年发生率约为 2%<sup>[74,76,349]</sup>。对于无症状 ECVD 患者,没有一项卒中对照研究显示其他抗血小板药优于阿司匹林。

一些随机研究在无症状患者中对阿司匹林与 CEA 进行了比较<sup>[111]</sup>。NASCET 研究显示,当采用抗血小板治疗(主要是阿司匹林)而不行血运重建术时,狭窄程度 >70% 的患者 18 个月后的卒中发生率为 24%,而狭窄程度 50%~69% 的患者在 5 年期间则为 22%<sup>[84]</sup>。华法林-阿司匹林预防卒中复发研究(Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study, WARSS)在近期卒中患者中对阿司匹林与华法林进行了比较<sup>[343]</sup>。在重度大动脉狭窄或闭塞(包括 ECVD)亚组(259 例),治疗后 2 年时华法林并不比阿司匹林更有益。严重到需行外科手术干预的颈动脉狭窄患者被排除在外,这限制了该研究结果的应用。

氯吡格雷治疗高危患者动脉粥样硬化性血栓形成试验(Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients, MATCH)和氯吡格雷用于动脉粥样硬化血栓形成高危患者以稳定、处理和规避缺血试验(Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance, CHARISMA)显示,氯吡格雷+阿司匹林联合应用并不比两者单独应用更能降低卒中风险<sup>[340,350]</sup>。然而,欧洲卒中预防研究 2(Second European Stroke Prevention Study, ESPS-2)显示,对于既往 TIA 或卒中患者,阿司匹林(25 mg, 2 次/d)与缓释型双嘧达莫(200 mg, 2 次/d)联合应用要优于单用阿司匹林(50 mg, 1 次/d)<sup>[341]</sup>。根据 ECVD 定义的亚组结果尚未见报道。

有效规避二次卒中预防方案(Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, PROFESS)研究在 20 332 例既往卒中患者中对缓释型双嘧达莫+阿司匹林联合应用与单用氯吡格雷进行了直接比较<sup>[342]</sup>。在平均随访 2.5 年期间,阿司匹林+双嘧达莫组和氯吡格雷组的卒中复发率分别为 9% 和 8.8% (HR 1.01, 95% CI 0.92~1.11)。这 2 种方案预防卒中复发的效果相近,而且由卒中、MI 或血管性死亡构成的联合转归风险相同(13.1%)。阿司匹林+双嘧达莫组(4.1%)严重出血事件较氯吡格雷组(3.6%)更多见(HR 1.15, 95% CI 1.00~1.32),包括颅内出血(HR 1.42, 95% CI 1.11~1.83)。2 个治疗组复发性卒中或严重出血的净风险相近,阿司匹林+双嘧达莫组和氯吡格雷组分别为 11.7% 和 11.4% (HR 1.03,

表 5 美国心脏协会/美国卒中协会对非心源性栓塞性缺血性卒中患者的抗栓治疗指南<sup>[111]</sup>

指南	推荐等级/证据强度
推荐应用抗血小板药而非口服抗凝药	I 级推荐, A 级证据
对于初始治疗,推荐使用阿司匹林 <sup>a</sup> (50~325 mg/d)、阿司匹林+缓释型双嘧达莫联合治疗或氯吡格雷	I 级推荐, A 级证据
建议使用阿司匹林+缓释型双嘧达莫联合治疗替代阿司匹林单药治疗	I 级推荐, B 级证据
氯吡格雷可考虑用作阿司匹林单药治疗的替代方案	IIb 级推荐, B 级证据
对阿司匹林过敏的患者,氯吡格雷是一种合理的选择	IIa 级推荐, B 级证据
阿司匹林和氯吡格雷联合治疗会增加出血风险	III 级推荐, A 级证据

<sup>a</sup>现有的证据不足以对除阿司匹林之外的其他抗血小板药做出循证推荐意见

95% CI 0.95~1.11)<sup>[342]</sup>。因此,氯吡格雷单药治疗的效果与阿司匹林+双嘧达莫联合治疗相当且出血风险低于后者,而且其疗效并不逊于氯吡格雷+阿司匹林联合治疗,基于遗传学因素的氯吡格雷反应性的差异和药物的相互作用,使得最佳卒中预防方案的选择应个体化。

对于在抗血小板治疗期间出现复发性脑缺血的患者,最佳的治疗方案尚未在效能足够的随机试验中进行过研究。对于这些病例,在缺乏坚实证据的情况下,临床医生可选择其中任何一种替代抗血小板方案。阿司匹林或氯吡格雷抵抗被定义为这 2 种药物不能抑制血小板聚集功能,是卒中预防失败的一个可能原因。不过,对于应采用何种血小板功能检查来确定阿司匹林或氯吡格雷抵抗尚未达成一致。一项对 129 例因诊断为卒中、TIA 或 ECVD 而入院的患者进行的研究显示,阿司匹林或氯吡格雷在 37% 的病例中无抗血小板效应。服用 81 mg/d 者的阿司匹林抵抗较服用 325 mg/d 者更多见,服用肠溶阿司匹林者的阿司匹林抵抗发生率较服用非肠溶阿司匹林者更高<sup>[351]</sup>。氯吡格雷抵抗也有报道<sup>[352]</sup>。当细胞色素 P450 系统将其转化为活性形式的功能(这主要取决于 CYP2C19)因基因突变或影响 CYP2C19 活性的药物(对氯吡格雷的代谢产生负面影响)而受到抑制时,氯吡格雷的疗效会降低。对阿司匹林或氯吡格雷的反应性的差异是否与卒中风险增高有关尚不确定,检测或治疗药物抵抗能否改善转归也不清楚。

2010 年,美国食品药品监督管理局向临床医生发出了一项加框警告,指出可采用药物基因组测试来识别氯吡格雷代谢发生改变的患者,后者存在对氯吡格雷临床反应欠佳的风险<sup>[353-354]</sup>。对氯吡格雷反应

的差异同时源自临床和遗传因素;对于尽管氯吡格雷治疗依从性良好但仍然出现缺血事件的脑血管病患者或发生这类事件的高危患者,进行基因型测试和血小板抑制检测可能是合适的。研究显示,那些影响血小板功能的 CYP 酶的遗传变异性与转归不良有关。尽管 CYP2C19\*2 是最常见的与氯吡格雷反应不良有关的基因突变,其他基因多态性也可能导致了个体患者对氯吡格雷反应性的差异,单个基因多态性的具体作用尚不明确。

有关药物基因组学测试预测价值的信息是目前的研究热点,但是有关基因型测试在有症状或无症状 ECVD 患者抗血小板治疗方案选择方面作用的资料现在还比较缺乏,尚不足以做出具体的或一般性的推荐。不受 CYP2C19 基因突变影响的新型药物,如普拉格雷和替格瑞洛,可能会被证实比常规剂量的氯吡格雷更有效,但尚未在颈动脉或椎动脉疾病患者中进行过充分的评价。

早期使用普通肝素或低分子肝素/达那肝素并不能改善急性缺血性卒中患者的转归<sup>[355]</sup>。

#### 6.8.2 非甾体消炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)

一项基于人群的卒中注册研究显示,NSAID 既不会引起出血性卒中风险增高,也不会对原有缺血性卒中提供保护<sup>[357]</sup>。对涉及环氧合酶-2 抑制剂的随机试验进行的一项系统评价和汇总分析显示,与安慰剂 ( $OR$  1.03, 95%  $CI$  0.71 ~ 1.50) 或非选择性 NSAID ( $OR$  0.86, 95%  $CI$  0.64 ~ 1.16) 相比,环氧合酶-2 抑制剂不会显著增高事件风险<sup>[358]</sup>。因此,根据现有资料,泛指的 NSAID 和特定的环氧合酶-2 抑制剂引起的血管风险以 MI (而非卒中) 更明显。由于除这些药物的使用与 MI 和胃肠出血风险增高有关外,缺乏专门针对 ECVD 患者的证据,因此本写作委员会未做出支持或反对 NSAID 使用的推荐意见。

(待续)

#### 参考文献

[1] ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Manual for ACCF/AHA Guideline Writing Committees: Methodologies and Policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Available at: [http://assets.cardiosource.com/Methodology\\_Manual\\_for\\_ACC\\_AHA\\_Writing\\_Committees.pdf](http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf) and [http://circ.ahajournals.org/manual/American\\_College\\_of\\_Cardiology\\_and\\_American\\_Heart\\_Association](http://circ.ahajournals.org/manual/American_College_of_Cardiology_and_American_Heart_Association). Accessed October 1, 2010.

[2] Adams HP Jr, del Zoppo GJ, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association

Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke*, 2007, 38: 1655-1711.

[3] Cho L, Mukherjee D. Basic cerebral anatomy for the carotid interventionalist: the intracranial and extracranial vessels. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68: 104-111.

[4] Schneider P. Advanced cerebrovascular arteriography: applications in carotid stenting // Schneider P, Bohannon W, Silva M. *Carotid Interventions*. New York, NY: Marcel Dekker, 2004: 69-91.

[5] Bizzarri F, Mattia C, Di Nardo M, et al. Antegrade selective cerebral perfusion in patients with "bovine aortic arch": is it easier? *J Cardiothorac Surg*, 2008, 3: 60.

[6] Layton KF, Kallmes DF, Cloft HJ, et al. Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 1541-1542.

[7] Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2001, 50: 120-125.

[8] Broderick J, Brott T, Kothari R, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke*, 1998, 29: 415-421.

[9] Casper M, Barnett E, Williams G, et al. Atlas of stroke mortality: racial, ethnic, and geographical disparities in the United States. Available at: <http://www.cdc.gov/dhdp/library/maps/strokeatlas/03-section1.htm>. Accessed: April 14, 2010.

[10] Centers for Disease Control and Prevention. Age-specific excess deaths associated with stroke among racial/ethnic minority populations—United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2000, 49: 94-97.

[11] White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*, 2005, 111: 1327-1331.

[12] Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*, 1998, 147: 259-268.

[13] Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2007, 115: e69-e171.

[14] Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, et al. *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, 2004.

[15] Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, et al. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA*, 1981, 245: 1442-1445.

[16] Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 478-487.

[17] Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*, 1991, 134: 250-256.

[18] Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2008, 117: e25-e146.

[19] Muntner P, Garrett E, Klag MJ, et al. Trends in stroke prevalence between 1973 and 1991 in the US population 25 to 74 years of age. *Stroke*, 2002, 33: 1209-1213.

[20] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1415-1425.

[21] Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of

- the American Heart Association. *Stroke*, 1999, 30: 1991-1994.
- [22] Taylor TN, Davis PH, Torner JC, et al. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*, 1996, 27: 1459-1466.
- [23] Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*, 1994, 44: 1046-1050.
- [24] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study: the CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, 1992, 23: 1752-1760.
- [25] Sacco RL, Roberts JK, Boden-Albala B, et al. Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 1997, 28: 929-935.
- [26] Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke*, 2004, 35: 1842-1846.
- [27] Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*, 1999, 30: 2513-2516.
- [28] National Stroke Association Web site. Available at: <http://www.stroke.org/site/PageNavigator/HOME>. Accessed April 14, 2010.
- [29] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005, 111: 3481-3488.
- [30] Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, et al. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet*, 2008, 371: 1587-1594.
- [31] Zhu CZ, Norris JW. Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke*, 1990, 21: 1131-1134.
- [32] Ratchford EV, Jin Z, Tullio MR, et al. Carotid bruit for detection of hemodynamically significant carotid stenosis: the Northern Manhattan Study. *Neuro Res*. 2009, 31: 748-752.
- [33] Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al; American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37: 1583-1633.
- [34] Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al; American Society of Neuroimaging Society of Vascular and Interventional Neurology. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging, cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging*, 2007, 17: 19-47.
- [35] Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 126-170.
- [36] US Preventive Services Task Force. Screening for carotid artery stenosis: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 854-859.
- [37] Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation*, 1990, 82: 1230-1242.
- [38] Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, et al. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke*, 1997, 28: 941-945.
- [39] Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*, 1999, 30: 1002-1007.
- [40] Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, et al. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*, 1996, 23: 645-649.
- [41] Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry*, 1951, 65: 346-377.
- [42] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997, 96: 1432-1437.
- [43] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*, 1998, 128: 262-269.
- [44] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*, 1999, 340: 14-22.
- [45] Sabeti S, Schlager O, Exner M, et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke*, 2007, 38: 2887-2894.
- [46] Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2008, 70: 1200-1207.
- [47] Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA, et al. Prospective comparison of a cohort with asymptomatic carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke*, 1990, 21: 984-988.
- [48] Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, et al. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 1991, 22: 1485-1490.
- [49] Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A, et al. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*, 2007, 38: 1203-1210.
- [50] Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 71-78.
- [51] Arnold AM, Psaty BM, Kuller LH, et al. Incidence of cardiovascular disease in older Americans: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 211-218.
- [52] Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, et al. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 310-314.
- [53] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007, 115: 459-467.
- [54] Barrett-Connor E, Laughlin GA, Connor C. Coronary artery calcium versus intima-media thickness as a measure of cardiovascular disease among asymptomatic adults (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*, 2007, 99: 227-231.
- [55] Terry JG, Carr JJ, Tang R, et al. Coronary artery calcium outperforms carotid artery intima-media thickness as a noninvasive index of prevalent coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 1723-1728.
- [56] Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1600-1607.
- [57] Stein JH, Johnson HM. Carotid intima-media thickness, plaques, and cardiovascular disease risk: implications for preventive cardiology guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1608-1610.
- [58] Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*, 1993, 88: 20-28.



- [59] Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*, 1994, 90: 1679-1687.
- [60] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996, 124: 548-556.
- [61] Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*, 2002, 144: 753-759.
- [62] Byington RP, Evans GW, Espeland MA, et al. Effects of lovastatin and warfarin on early carotid atherosclerosis: sex-specific analyses: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation*, 1999, 100: e14-e17.
- [63] ICAVL standards for accreditation in noninvasive vascular testing. Part II Vascular Laboratory Operations. Extracranial Cerebrovascular Testing. Available at: <http://www.icavl.org/icavl/pdfs/extracranial2007.pdf>. Accessed August 29, 2008.
- [64] ICAVL standards for accreditation in noninvasive vascular testing. <http://www.icavl.org/icavl/apply/standards.htm>. Accessed May 5, 2010.
- [65] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: e50-e103.
- [66] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 1239-1312.
- [67] Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2003, 34: 2310-2322.
- [68] Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, et al. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 1995, 26: 14-20.
- [69] Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke*, 1996, 27: 1974-1980.
- [70] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. *Stroke*, 1991, 22: 816-817.
- [71] Young B, Moore WS, Robertson JT, et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study ACAS Investigators. Asymptomatic Carotid Arteriosclerosis Study. *Stroke*, 1996, 27: 2216-2224.
- [72] Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. Steering Committee. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. *Eur J Vasc Surg*, 1994, 8: 703-710.
- [73] Riles TS, Fisher FS, Lamparello PJ, et al. Immediate and long-term results of carotid endarterectomy for asymptomatic high-grade stenosis. *Ann Vasc Surg*, 1994, 8: 144-149.
- [74] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 1995, 273: 1421-1428.
- [75] Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363: 1491-1502.
- [76] Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 1993, 328: 221-227.
- [77] The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 1991, 22: 1229-1235.
- [78] Hertzner NR, Flanagan RA Jr, Beven EG, et al. Surgical versus nonoperative treatment of asymptomatic carotid stenosis: 290 patients documented by intravenous angiography. *Ann Surg*, 1986, 204: 163-171.
- [79] Spence JD, Coates V, Li H, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*, 2010, 67: 180-186.
- [80] Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke*, 2010, 41: e11-e17.
- [81] Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, et al. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke*, 2005, 36: 1128-1133.
- [82] Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*, 2007, 38: 1470-1475.
- [83] Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, 1998, 351: 1379-1387.
- [84] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1991, 325: 445-453.
- [85] Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA*, 1991, 266: 3289-3294.
- [86] Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke*, 2005, 36: 253-257.
- [87] Lal BK, Hobson RW, Pappas PJ, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*, 2002, 35: 1210-1217.
- [88] Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, et al. Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusionweighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke*, 2007, 38: 1482-1488.
- [89] Sabetai MM, Teggs TJ, Clifford C, et al. Carotid plaque echogenicity and types of silent CT-brain infarcts. Is there an association in patients with asymptomatic carotid stenosis? *Int Angiol*, 2001, 20: 51-57.
- [90] El-Barghouty N, Nicolaidis A, Bahal V, et al. The identification of the high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996, 11: 470-478.
- [91] Kessler C, von Maravic M, Bruckmann H, et al. Ultrasound for the assessment of the embolic risk of carotid plaques. *Acta Neurol Scand*, 1995, 92: 231-234.
- [92] Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, et al. Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke. *Stroke*, 1995, 26: 614-619.
- [93] Teggs TJ, Sabetai MM, Nicolaidis AN, et al. Patterns of brain computed tomography infarction and carotid plaque echogenicity. *J Vasc Surg*, 2001, 33: 334-339.
- [94] Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI-initial results. *Stroke*, 2006, 37: 818-823.
- [95] Tawakol A, Migrino RQ, Hoffmann U, et al. Noninvasive in vivo

- measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*, 2005, 12: 294-301.
- [96] Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA*, 2004, 292: 1845-1852.
- [97] Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, et al. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation*, 2006, 113: 2320-2328.
- [98] Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002, 105: 2708-2711.
- [99] Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo <sup>18</sup>F fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1818-1824.
- [100] Howard G, Chambless LE, Baker WH. A multicenter validation study of Doppler ultrasound versus angiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1991, 1: 166-173.
- [101] Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with αvβ3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation*, 2003, 108: 2270-2274.
- [102] Alvarez B, Ruiz C, Chacon P, et al. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*, 2004, 40: 469-475.
- [103] Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW, et al. A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*, 2008, 47: 744-750.
- [104] Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, et al. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg*, 2003, 38: 1018-1024.
- [105] Yonemura A, Moniyama Y, Fayad ZA, et al. Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 733-742.
- [106] Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2001, 104: 249-252.
- [107] Lima JA, Desai MY, Steen H, et al. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*, 2004, 110: 2336-2341.
- [108] Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2002, 106: 2884-2887.
- [109] Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 106-112.
- [110] Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1713-1716.
- [111] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
- [112] Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, et al. Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA*, 2003, 289: 343-346.
- [113] Pancioli AM, Broderick J, Kothari R, et al. Public perception of stroke warning signs and knowledge of potential risk factors. *JAMA*, 1998, 279: 1288-1292.
- [114] Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation*, 2006, 114: 168-182.
- [115] Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, et al. Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke*, 2006, 37: 1248-1253.
- [116] Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, 2003, 34: 1056-1083.
- [117] Williams JE, Rosamond WD, Morris DL. Stroke symptom attribution and time to emergency department arrival: the delay in accessing stroke healthcare study. *Acad Emerg Med*, 2000, 7: 93-96.
- [118] Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*, 2005, 36: 720-723.
- [119] Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke*, 2003, 34: e138-e140.
- [120] Johnston SC, Easton JD. Are patients with acutely recovered cerebral ischemia more unstable? *Stroke*, 2003, 34: 2446-2450.
- [121] Fisher M. Stroke and TIA: epidemiology, risk factors, and the need for early intervention. *Am J Manag Care*, 2008, 14: S204-S211.
- [122] Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, et al. Risk of ischemic heart disease in patients with TIA. *Neurology*, 1984, 34: 626-630.
- [123] Dennis M, Bamford J, Sandercock P, et al. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 1990, 21: 848-853.
- [124] Whisnant JP. Clinical epidemiology in transient cerebral ischemic attacks (TIA) in the anterior and posterior circulation. In: Sundt TM, editor. *Occlusive Cerebrovascular Disease: Diagnosis and Surgical Management*. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1987: 60-65.
- [125] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2007, 369: 283-292.
- [126] Naylor AR. Occam's razor: intervene early to prevent more strokes! *J Vasc Surg*, 2008, 48: 1053-1059.
- [127] Gautier JC. Amaurosis fugax. *N Engl J Med*, 1993, 329: 426-428.
- [128] Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, et al. Prognosis after transient monocular blindness associated with carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1084-1090.
- [129] Gaul JJ, Marks SJ, Weinberger J. Visual disturbance and carotid artery disease: 500 symptomatic patients studied by non-invasive carotid artery testing including B-mode ultrasonography. *Stroke*, 1986, 17: 393-398.
- [130] Gallego CJ, Herrera M, Navarro M. Ophthalmological manifestations of cerebrovascular disease. *An Sist Sanit Navar*, 2008, 31 (Suppl 3): 111-126.
- [131] Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1474-1479.
- [132] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: e27-e129.
- [133] Bos MJ, van Rijn MJ, Witterman JC, et al. Incidence and prognosis of transient neurological attacks. *JAMA*, 2007, 298: 2877-2885.

- [134] Toledo M, Pujadas F, Grive E, et al. Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. *Stroke*, 2008, 39: 476-479.
- [135] Evans JG. Transient neurological dysfunction and risk of stroke in an elderly English population: the different significance of vertigo and non-rotatory dizziness. *Age Ageing*, 1990, 19: 43-49.
- [136] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, 2003, 229: 340-346.
- [137] Wyman RA, Mays ME, McBride PE, et al. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med*, 2006, 11: 123-130.
- [138] Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke: a report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1997, 28: 1480-1497.
- [139] Khan S, Cloud GC, Kerry S, et al. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 1218-1225.
- [140] Malhotra AK, Camacho M, Ivatury RR, et al. Computed tomographic angiography for the diagnosis of blunt carotid/vertebral artery injury: a note of caution. *Ann Surg*, 2007, 246: 632-642.
- [141] Utter GH, Hollingworth W, Hallam DK, et al. Sixteen-slice CT angiography in patients with suspected blunt carotid and vertebral artery injuries. *J Am Coll Surg*, 2006, 203: 838-848.
- [142] Grant EG, Duerinckx AJ, El Saden SM, et al. Ability to use duplex US to quantify internal carotid arterial stenoses: fact or fiction? *Radiology*, 2000, 214: 247-252.
- [143] Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, et al. Noninvasive carotid artery testing: a meta-analytic review. *Ann Intern Med*, 1995, 122: 360-367.
- [144] AbuRahma AF, Robinson PA, Strickler DL, et al. Proposed new duplex classification for threshold stenoses used in various symptomatic and asymptomatic carotid endarterectomy trials. *Ann Vasc Surg*, 1998, 12: 349-358.
- [145] Comerota AJ, Salles-Cunha SX, Daoud Y, et al. Gender differences in blood velocities across carotid stenoses. *J Vasc Surg*, 2004, 40: 939-944.
- [146] Busuttill SJ, Franklin DP, Youkey JR, et al. Carotid duplex overestimation of stenosis due to severe contralateral disease. *Am J Surg*, 1996, 172: 144-147.
- [147] Chi YW, White CJ, Woods TC, et al. Ultrasound velocity criteria for carotid in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69: 349-354.
- [148] Sitzer M, Rose G, Furst G, et al. Characteristics and clinical value of an intravenous echo-enhancement agent in evaluation of high-grade internal carotid stenosis. *J Neuroimaging*, 1997, 7 Suppl 1: S22-S25.
- [149] Ferrer JM, Samsó JJ, Serrando JR, et al. Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. *J Vasc Surg*, 2000, 31: 736-741.
- [150] Hensley S. Ultrasound drugs face black-box warning. *Wall Street Journal*. October 8, 2007.
- [151] Howard G, Baker WH, Chambless LE, et al. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Investigators. An approach for the use of Doppler ultrasound as a screening tool for hemodynamically significant stenosis (despite heterogeneity of Doppler performance): a multicenter experience. *Stroke*, 1996, 27: 1951-1957.
- [152] Kuntz KM, Polak JF, Whittemore AD, et al. Duplex ultrasound criteria for the identification of carotid stenosis should be laboratory specific. *Stroke*, 1997, 28: 597-602.
- [153] Alexandrov AV. Ultrasound and angiography in the selection of patients for carotid endarterectomy. *Curr Cardiol Rep*, 2003, 5: 141-147.
- [154] Perkins JM, Galland RB, Simmons MJ, et al. Carotid duplex imaging: variation and validation. *Br J Surg*, 2000, 87: 320-322.
- [155] Robless P, Emson M, Thomas D, et al, the Asymptomatic Carotid Surgery Trial Collaborators. Are we detecting and operating on high risk patients in the asymptomatic carotid surgery trial? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1998, 16: 59-64.
- [156] Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS, et al. Grading carotid stenosis with ultrasound: an interlaboratory comparison. *Stroke*, 1997, 28: 1208-1210.
- [157] Schwartz SW, Chambless LE, Baker WH, et al. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Investigators. Consistency of Doppler parameters in predicting arteriographically confirmed carotid stenosis. *Stroke*, 1997, 28: 343-347.
- [158] Fillinger MF, Baker RJ Jr, Zwolak RM, et al. Carotid duplex criteria for a 60% or greater angiographic stenosis: variation according to equipment. *J Vasc Surg*, 1996, 24: 856-864.
- [159] Ranke C, Creutzig A, Becker H, et al. Standardization of carotid ultrasound: a hemodynamic method to normalize for interindividual and interequipment variability. *Stroke*, 1999, 30: 402-406.
- [160] Wolstenhulme S, Evans JA, Weston MJ. The agreement between colour Doppler systems in measuring internal carotid artery peak systolic velocities. *Br J Radiol*, 1997, 70: 1043-1052.
- [161] Daigle RJ, Stavros AT, Lee RM. Overestimation of velocity and frequency values by multielement linear array dopplers. *J Vasc Technol*, 1990, 14: 206-213.
- [162] Paciaroni M, Caso V, Cardaioli G, et al. Is ultrasound examination sufficient in the evaluation of patients with internal carotid artery severe stenosis or occlusion? *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15: 173-176.
- [163] Filis KA, Arko FR, Johnson BL, et al. Duplex ultrasound criteria for defining the severity of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg*, 2002, 16: 413-421.
- [164] Mattos MA, Hodgson KJ, Faught WE, et al. Carotid endarterectomy without angiography: is color-flow duplex scanning sufficient? *Surgery*, 1994, 116: 776-782.
- [165] Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, et al. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*, 2005, 41: 962-972.
- [166] Nederkoom PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*, 2003, 34: 1324-1332.
- [167] Long A, Lepoutre A, Corbillon E, et al. Critical review of non-or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR-and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 24: 43-52.
- [168] Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM, et al. Accuracy of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175: 455-463.
- [169] Hood DB, Mattos MA, Mansour A, et al. Prospective evaluation of new duplex criteria to identify 70% internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*, 1996, 23: 254-261.
- [170] White JE, Russell WL, Greer MS, et al. Efficacy of screening MR angiography and Doppler ultrasonography in the evaluation of carotid artery stenosis. *Am Surg*, 1994, 60: 340-348.
- [171] Turnipseed WD, Kennell TW, Turski PA, et al. Combined use of duplex imaging and magnetic resonance angiography for evaluation of patients with symptomatic ipsilateral high-grade carotid stenosis. *J Vasc Surg*, 1993, 17: 832-839.
- [172] Riles TS, Eidelman EM, Litt AW, et al. Comparison of magnetic resonance angiography, conventional angiography, and duplex scanning. *Stroke*, 1992, 23: 341-346.
- [173] Johnson MB, Wilkinson ID, Wattam J, et al. Comparison of Doppler ultrasound, magnetic resonance angiographic techniques and catheter angiography in evaluation of carotid stenosis. *Clin Radiol*, 2000, 55: 912-920.
- [174] Huston J, Nichols DA, Luetmer PH, et al. MR angiographic and sonographic indications for endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19: 309-315.
- [175] Link J, Brossmann J, Penselin V, et al. Common carotid artery bifurcation: preliminary results of CT angiography and color-coded duplex sonography compared with digital subtraction angiography.

- AJR Am J Roentgenol, 1997, 168: 361-365.
- [176] Bray JM, Galland F, Lhoste P, et al. Colour Doppler and duplex sonography and angiography of the carotid artery bifurcations: prospective, double-blind study. *Neuroradiology*, 1995, 37: 219-224.
- [177] Patel MR, Kuntz KM, Klufas RA, et al. Preoperative assessment of the carotid bifurcation. Can magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography replace contrast arteriography? *Stroke*, 1995, 26: 1753-1758.
- [178] Bluth EI, Sunshine JH, Lyons JB, et al. Power Doppler imaging: initial evaluation as a screening examination for carotid artery stenosis. *Radiology*, 2000, 215: 791-800.
- [179] Jackson MR, Chang AS, Robles HA, et al. Determination of 60% or greater carotid stenosis: a prospective comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasound with conventional angiography. *Ann Vasc Surg*, 1998, 12: 236-243.
- [180] Walters GK, Jones CE, Meyd CJ, et al. The role of carotid duplex ultrasonography in the therapeutic algorithm of extracranial carotid disease. *J Vasc Technol*, 1993, 17: 177-182.
- [181] Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation*, 2004, 110: 756-762.
- [182] DeMarco JK, Huston J III, Bernstein MA. Evaluation of classic 2D time-of-flight MR angiography in the depiction of severe carotid stenosis. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183: 787-793.
- [183] Wutke R, Lang W, Fellner C, et al. High-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance angiography with elliptical centric k-space ordering of supra-aortic arteries compared with selective X-ray angiography. *Stroke*, 2002, 33: 1522-1529.
- [184] Alvarez-Linera J, Benito-Leon J, Escribano J, et al. Prospective evaluation of carotid artery stenosis: elliptical centric contrast-enhanced MR angiography and spiral CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24: 1012-1019.
- [185] Remonda L, Senn P, Barth A, et al. Contrast-enhanced 3D MR angiography of the carotid artery: comparison with conventional digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23: 213-219.
- [186] Cosottini M, Pingitore A, Puglioli M, et al. Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making. *Stroke*, 2003, 34: 660-604.
- [187] Glor FP, Ariff B, Crowe LA, et al. Carotid geometry reconstruction: a comparison between MRI and ultrasound. *Med Phys*, 2003, 30: 3251-3261.
- [188] Teng MM, Tsai F, Liou AJ, et al. Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of carotid artery after stenting. *J Neuroimaging*, 2004, 14: 336-341.
- [189] Yucel EK, Anderson CM, Edelman RR, et al. AHA scientific statement: magnetic resonance angiography: update on applications for extracranial arteries. *Circulation*, 1999, 100: 2284-2301.
- [190] Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*, 2001, 104: 2051-2056.
- [191] Rutt BK, Clarke SE, Fayad ZA. Atherosclerotic plaque characterization by MR imaging. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 2004, 4: 147-159.
- [192] Cowper SE, Kuo PH, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium exposure: association and lessons for idiopathic fibrosing disorders. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 3173-3175.
- [193] Belsky M, Gaitini D, Goldsher D, et al. Color-coded duplex ultrasound compared to CT angiography for detection and quantification of carotid artery stenosis. *Eur J Ultrasound*, 2000, 12: 49-60.
- [194] Gronholdt ML. B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid atherosclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2002, 12: 421-435.
- [195] Hollingworth W, Nathens AB, Kanne JP, et al. The diagnostic accuracy of computed tomography angiography for traumatic or atherosclerotic lesions of the carotid and vertebral arteries: a systematic review. *Eur J Radiol*, 2003, 48: 88-102.
- [196] Koelmenay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*, 2004, 35: 2306-2312.
- [197] Enterline DS, Kapoor G. A practical approach to CT angiography of the neck and brain. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2006, 9: 192-204.
- [198] Titi M, George C, Bhattacharya D, et al. Comparison of carotid Doppler ultrasound and computerised tomographic angiography in the evaluation of carotid artery stenosis. *Surgeon*, 2007, 5: 132-136.
- [199] Clevert DA, Johnson T, Jung EM, et al. Color Doppler, power Doppler and B-flow ultrasound in the assessment of ICA stenosis: comparison with 64-MD-CT angiography. *Eur Radiol*, 2007, 17: 2149-2159.
- [200] Mori S, Endo M, Obata T, et al. Clinical potentials of the prototype 256-detector row CT-scanner. *Acad Radiol*, 2005, 12: 148-154.
- [201] Kido T, Kurata A, Higashino H, et al. Cardiac imaging using 256-detector row four-dimensional CT: preliminary clinical report. *Radiat Med*, 2007, 25: 38-44.
- [202] Addis KA, Hopper KD, Iyriboz TA, et al. CT angiography: in vitro comparison of five reconstruction methods. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 177: 1171-1176.
- [203] Lell MM, Ditt H, Panknin C, et al. Bone-subtraction CT angiography: evaluation of two different fully automated image-registration procedures for interscan motion compensation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28: 1362-1368.
- [204] Bucek RA, Puchner S, Kanitsar A, et al. Automated CTA quantification of internal carotid artery stenosis: a pilot trial. *J Endovasc Ther*, 2007, 14: 70-76.
- [205] Lell M, Fellner C, Baum U, et al. Evaluation of carotid artery stenosis with multisection CT and MR imaging: influence of imaging modality and postprocessing. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28: 104-110.
- [206] Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology*, 2004, 63: 457-460.
- [207] Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, et al. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*, 2000, 31: 2168-2174.
- [208] Leclerc X, Godefroy O, Lucas C, et al. Internal carotid arterial stenosis: CT angiography with volume rendering. *Radiology*, 1999, 210: 673-682.
- [209] Marcus CD, Ladam-Marcus VJ, Bigot JL, et al. Carotid arterial stenosis: evaluation at CT angiography with the volume-rendering technique. *Radiology*, 1999, 211: 775-780.
- [210] Verhoek G, Costello P, Khoo EW, et al. Carotid bifurcation CT angiography: assessment of interactive volume rendering. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23: 590-596.
- [211] Magarelli N, Scarabino T, Simeone AL, et al. Carotid stenosis: a comparison between MR and spiral CT angiography. *Neuroradiology*, 1998, 40: 367-373.
- [212] Leclerc X, Godefroy O, Pruvo JP, et al. Computed tomographic angiography for the evaluation of carotid artery stenosis. *Stroke*, 1995, 26: 1577-1581.
- [213] Dillon EH, van Leeuwen MS, Fernandez MA, et al. CT angiography: application to the evaluation of carotid artery stenosis. *Radiology*, 1993, 189: 211-219.
- [214] Schwartz RB, Jones KM, LeClercq GT, et al. The value of cerebral angiography in predicting cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *AJR Am J Roentgenol*, 1992, 159: 1057-1061.
- [215] Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR, et al. Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests-individual patient data meta-analysis. *Radiology*, 2009, 251: 493-502.
- [216] Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, et al. Multi-slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke*, 2004, 35:

- 83-85.
- [217] Osborn AG. *Diagnostic Cerebral Angiography*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- [218] Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Neurologic complications of angiography in patients with critical stenosis of the carotid artery. *Neurology*, 1980, 30: 892-895.
- [219] Earnest F, Forbes G, Sandok BA, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *AJR Am J Roentgenol*, 1984, 142: 247-253.
- [220] Dion JE, Gates PC, Fox AJ, et al. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke*, 1987, 18: 997-1004.
- [221] Grzyska U, Freitag J, Zeumer H. Selective cerebral intraarterial DSA: complication rate and control of risk factors. *Neuroradiology*, 1990, 32: 296-299.
- [222] Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*, 1990, 21: 209-222.
- [223] Hankey GJ, Warlow CP, Molyneux AJ. Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990, 53: 542-548.
- [224] Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, 56: 967-972.
- [225] Leonardi M, Cenni P, Simonetti L, et al. Retrospective study of complications arising during cerebral and spinal diagnostic angiography from 1998 to 2003. *Interv Neuroradiol*, 2005, 11: 213-221.
- [226] Fayed AM, White CJ, Ramee SR, et al. Carotid and cerebral angiography performed by cardiologists: cerebrovascular complications. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 55: 277-280.
- [227] American College of Radiology. *Standard for the performance of diagnostic cervicocerebral angiography in adults*. American College of Radiology Standards 2000-2001. Reston, Va: American College of Radiology, 2000: 415-426.
- [228] Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*, 2003, 34: 2741-2748.
- [229] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358: 1033-1041.
- [230] Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*, 2004, 35: 776-785.
- [231] Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2000, 356: 1955-1964.
- [232] MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990, 335: 765-774.
- [233] Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*, 1996, 313: 147.
- [234] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, 360: 1903-1903.
- [235] Meta-analysis of hypertension treatment trials. *Lancet*, 1990, 335: 1092-1094.
- [236] Howard G, Manolio TA, Burke GL, et al. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health Study (CHS) Investigators. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke*, 1997, 28: 1693-1701.
- [237] Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1997, 337: 516-522.
- [238] Psaty BM, Arnold AM, Olson J, et al. Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens*, 2006, 19: 1110-1117.
- [239] Tell GS, Rutan GH, Kronmal RA, et al. Correlates of blood pressure in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study: Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Hypertension*, 1994, 23: 59-67.
- [240] Crouse JR, Toole JF, McKinney WM, et al. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*, 1987, 18: 990-996.
- [241] Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke*, 1993, 24: 355-361.
- [242] MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl*, 1994, 12: S5-S14.
- [243] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, 342: 145-153.
- [244] Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 2000, 283: 2122-2127.
- [245] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
- [246] Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*, 1988, 259: 1025-1029.
- [247] Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 1989, 298: 789-794.
- [248] Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*, 1993, 269: 232-236.
- [249] Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*, 1994, 120: 458-462.
- [250] Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*, 1995, 274: 155-160.
- [251] Rohr J, Kittner S, Feuser B, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol*, 1996, 53: 603-607.
- [252] Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*, 1998, 29: 913-917.
- [253] Lu M, Ye W, Adami HO, et al. Stroke incidence in women under 60 years of age related to alcohol intake and smoking habit. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 517-525.
- [254] Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, et al. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*, 1999, 150: 1055-1067.
- [255] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke*, 1996, 27: 2242-31.
- [256] Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 2006, 186: 441-447.
- [257] Djousse L, Myers RH, Province MA, et al. Influence of apolipoprotein E, smoking and alcohol intake on carotid atherosclerosis: National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Stroke*, 2002, 33: 1357-1361.
- [258] Mast H, Thompson JL, Lin IF, et al. Cigarette smoking as a

- determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 1998, 29: 908-912.
- [259] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006, 355: 549-559.
- [260] Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2008, 39: 1647-1652.
- [261] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002, 106: 3143-3421.
- [262] Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1987, 317: 1237-1245.
- [263] Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 2002, 106: 2747-2757.
- [264] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, 341: 410-418.
- [265] Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1583-1592.
- [266] Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*, 1989, 320: 904-910.
- [267] Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*, 1995, 346: 1647-1653.
- [268] Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, 2003, 34: 623-631.
- [269] Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*, 2007, 68: 556-562.
- [270] Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 2007, 370: 1829-1839.
- [271] Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, et al. Associations of lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb*. 1994, 14: 1098-1104.
- [272] Wasserman BA, Sharrett AR, Lai S, et al. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*, 2008, 39: 329-335.
- [273] Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004, 117: 596-606.
- [274] Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 2004, 35: 2902-2909.
- [275] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267-1278.
- [276] Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2008, 39: 3297-3302.
- [277] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22.
- [278] Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*, 2007, 297: 1344-1353.
- [279] Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*, 2002, 106: 2055-2060.
- [280] Smilde TJ, van Wissen S, Woltersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2001, 357: 577-581.
- [281] Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8: 1245-1255.
- [282] Bloomfield RH, Davenport J, Babikian V, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*, 2001, 103: 2828-2833.
- [283] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1849-1861.
- [284] Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*, 2004, 110: 3512-3517.
- [285] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1431-1443.
- [286] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2545-2559.
- [287] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560-2572.
- [288] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
- [289] Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*, 1991, 151: 1141-1147.
- [290] Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*, 2004, 62: 1558-1562.
- [291] Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1077-1083.

- [292] Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 209-216.
- [293] Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*, 1997, 28: 999-1005.
- [294] Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, et al. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol*, 2000, 85: 1395-1400.
- [295] Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, et al. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1035-1041.
- [296] Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 38-47.
- [297] van der Meer I, Iglesias del Sol A, Hak AE, et al. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*, 2003, 34: 2374-2379.
- [298] Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2003, 348: 2294-2303.
- [299] Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation*, 2005, 111: 2525-2531.
- [300] Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*, 2006, 296: 2572-2581.
- [301] Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation*, 1999, 99: 461-462.
- [302] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2643-2653.
- [303] UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988, 296: 316-320.
- [304] Keech A, Simes J, Barter P, et al. Correction to the FIELD study report. *Lancet*, 2006, 368: 1415.
- [305] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
- [306] Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1995, 332: 286-291.
- [307] Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 1993, 87: 1107-1113.
- [308] McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, et al. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation*, 1999, 99: 2383-2388.
- [309] Potter K, Hankey GJ, Green DJ, et al. Homocysteine or renal impairment: which is the real cardiovascular risk factor? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 1158-1164.
- [310] Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*, 2006, 113: 1335-1343.
- [311] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369: 1876-1882.
- [312] 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. *JAMA*, 2004, 291: 565-575.
- [313] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1567-1577.
- [314] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA*, 2008, 299: 2027-2036.
- [315] McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol*, 2004, 94: 1249-1254.
- [316] Montalcini T, Gorgone G, Federico D, et al. Association of LDL cholesterol with carotid atherosclerosis in menopausal women affected by the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005, 15: 368-372.
- [317] Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, et al. Carotid atherosclerosis in normal-weight metabolic syndrome. *Intern Med*, 2007, 46: 1771-1777.
- [318] Rundek T, White H, Boden-Albala B, et al. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. *J Cardiometab Syndr*, 2007, 2: 24-29.
- [319] Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, et al. Carotid atherosclerosis associated to metabolic syndrome but not BMI in healthy menopausal women. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 76: 378-382.
- [320] Kawamoto R, Tomita H, Inoue A, et al. Metabolic syndrome may be a risk factor for early carotid atherosclerosis in women but not in men. *J Atheroscler Thromb*, 2007, 14: 36-43.
- [321] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis*, 2005, 181: 381-388.
- [322] Wallenfeldt K, Hulthe J, Fagerberg B. The metabolic syndrome in middle-aged men according to different definitions and related changes in carotid artery intima-media thickness (IMT) during 3 years of follow-up. *J Intern Med*, 2005, 258: 28-37.
- [323] Iglseider B, Cip P, Malaimare L, et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke*, 2005, 36: 1212-1217.
- [324] Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 1388-1395.
- [325] Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med*, 2005, 44: 1232-1238.
- [326] Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12: 268-275.
- [327] Irace C, Cortese C, Fiaschi E, et al. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *Hypertension*, 2005, 45: 597-601.
- [328] Teramura M, Emoto M, Araki T, et al. Clinical impact of metabolic syndrome by modified NCEP-ATP III criteria on carotid atherosclerosis in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb*, 2007, 14: 172-178.
- [329] Empiana JP, Zureik M, Garipey J, et al. The metabolic syndrome and the carotid artery structure in noninstitutionalized elderly

- subjects: the three-city study. *Stroke*, 2007, 38: 893-989.
- [330] Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, et al. A comparison of the NCEPATP III, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis*, 2007, 190: 416-422.
- [331] Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*, 2008, 39: 3145-3151.
- [332] Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 1998, 29: 380-387.
- [333] Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*, 2006, 37: 2181-2188.
- [334] Kronenberg F, Pereira MA, Schmitz MK, et al. Influence of leisure time physical activity and television watching on atherosclerosis risk factors in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*, 2000, 153: 433-443.
- [335] Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 12-20.
- [336] Tanaka H, Seals DR, Monahan KD, et al. Regular aerobic exercise and the age-related increase in carotid artery intima-media thickness in healthy men. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 1458-1464.
- [337] Wildman RP, Schott LL, Brockwell S, et al. A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 579-585.
- [338] The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med*, 1978, 299: 53-59.
- [339] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.
- [340] 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. *Lancet*, 2004, 364: 331-337.
- [341] Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1996, 143: 1-13.
- [342] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1238-1251.
- [343] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1444-1451.
- [344] Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 115-124.
- [345] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994, 154: 1449-1457.
- [346] Woessner R, Grauer M, Bianchi O, et al. Treatment with anticoagulants in cerebral events (TRACE). *Thromb Haemost*, 2004, 91: 690-693.
- [347] The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 279: 1265-1272.
- [348] Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 649-655.
- [349] Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, 2001, 103: 163-182.
- [350] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706-1717.
- [351] Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*, 2004, 35: 175-178.
- [352] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009, 360: 354-362.
- [353] US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>.
- [354] Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 321-341.
- [355] Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2000, 31: 1770-1778.
- [356] Deleted in proof.
- [357] Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I, et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke*, 2003, 34: 379-386.
- [358] Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*, 2006, 31: 565-576.

(收稿日期:2013-08-09)



2011年

ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS

## 颅外颈动脉和椎动脉疾病患者处理指南

作者: [Thomas G. Brott](#), [Jonathan L. Halperin](#), [Suhny Abbara](#), [J. Michael Bacharach](#), [John D. Barr](#),  
[Ruth L. Bush](#), [Christopher U. Cares](#), [Mark A. Creager](#), [Susan B. Fowler](#),

作者单位:

刊名: [国际脑血管病杂志](#) 

英文刊名: [International Journal of Cerebrovascular Diseases](#)

年, 卷(期): 2013, 21(9)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_gwyx-nxgjbfc201309001.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_gwyx-nxgjbfc201309001.aspx)