

颅内出血后抗栓治疗的研究进展

齐洪武, 乔民, 刘岩松, 任胤朋

摘要 颅内出血(ICH)仍是最严重的神经系统急重症之一。当ICH患者有抗栓治疗的指征时,是否或何时启动抗栓治疗目前并不确定。对伴有缺血和栓塞事件高风险的ICH,临床并未予以抗栓药物进行二级预防,重要原因是缺乏相关的指南指导。本文回顾近年来的国内外文献,就ICH后抗栓治疗的研究进展进行综述。

关键词 颅内出血;缺血事件;出血事件;抗栓治疗;抗血小板药物;抗凝药物

中图分类号 R741;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200359

本文引用格式:齐洪武, 乔民, 刘岩松, 任胤朋. 颅内出血后抗栓治疗的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(11): 645-648.

颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)的特征是血液外渗进入一个或多个颅内腔室,根据出血的解剖位置(脑实质本身和/或周围的脑膜间隙),分为脑实质内出血、脑室内出血、蛛网膜下腔出血、硬脑膜下出血、硬脑膜外出血。ICH年发病率约为25/10万人,并且发病1月内死亡率为40%^[1]。ICH常见病因包括创伤、高血压、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)、脑梗死出血性转化、脑动脉瘤、硬脑膜动静脉瘘、脑动静脉畸形、血管炎和脑静脉窦血栓等。很多ICH患者具有抗栓治疗的指征^[2],确定此类患者启用抗栓药物的适应证、风险、时机选择和是否替代治疗,从而进行个体化诊疗,对于改善患者的预后具有重大意义。

1 抗栓药物诱发ICH

血液中存在相互拮抗的凝血系统和抗凝血系统(纤维蛋白溶解系统),两者处于一种动态平衡。有时在某些能促进凝血的因素作用下,动态平衡被打破,凝血过程被触发,血液便可在血管腔内凝固,形成血栓。与血凝块不同,血栓是在血液流动的状态下形成的。抗栓药物一直在临床上使用,最广泛的两类抗栓药物包括抗血小板药物和抗凝药物。

1.1 抗血小板药物诱发ICH

鉴于血小板在动脉血栓的形成和增长中的核心作用,抗血小板药物构成治疗心血管和脑血管疾病的基石。阿司匹林单一疗法的有效性已通过明显降低复发性血栓形成事件的风险来证明,而与性别、年龄或血管危险因素无关^[3]。但阿司匹林引起的ICH风险,估计为每年万分之二^[4]。氯吡格雷是研究最广泛的噻吩并吡啶类抗血小板药物,与单一阿司匹林治疗相比,联合用药患者预后明显改善,而ICH的风险并未增加^[5]。普拉格雷是另一种噻吩并吡啶类药物,比氯吡格雷起效快,且没有明显的代谢变异性,与氯吡格雷相比,普拉格雷可降低高危患者的缺血事件,但会增加ICH的风险^[6]。另一种抗血小板药物替卡格雷也作用于P2Y₁₂受体。但与噻吩并吡啶类不同,它不是前体药物,不依赖于CYP450代谢来激活,

因此个体间差异较小。一项临床研究纳入47 674例急性心肌梗死患者,并予抗血小板药物治疗。第一阶段的100%氯吡格雷治疗组ICH的累积发病率为0.59%,第二阶段的52.1%替卡格雷和47.8%氯吡格雷治疗组ICH的累积发病率为0.52%,说明替卡格雷并未增加ICH的风险^[7]。Easton等^[8]采用替卡格雷和阿司匹林治疗短暂脑缺血发作及急性缺血性卒中,未发现替卡格雷在减少复发性缺血事件方面优于阿司匹林,但ICH的风险仍然较低。西洛他唑是cAMP-PDE III抑制剂,在治疗颅内动脉狭窄复发性卒中方面,其疗效不逊于阿司匹林,而ICH发生率较低^[9]。糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂包括阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班,由于临床适应证范围狭窄且与ICH发生率增加相关,通常应谨慎使用^[10]。氯吡格雷联用阿司匹林双重抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)一直是心血管疾病的标准治疗,在该疾病中,血栓形成的风险大大超过心脏组织内出血的风险。与单独使用氯吡格雷相比,DAPT会增加出血的风险,包括ICH的风险增加2倍。但在颅内动脉粥样硬化或急性缺血事件后的短期使用等特定适应证,并未发现ICH风险增加^[11]。已发现双嘧达莫可降低所有血管原因及非致命性卒中和非致命性心肌梗死的死亡率。研究发现将缓释双嘧达莫和阿司匹林联合用于卒中的二级预防,与单独阿司匹林用药相比,ICH的发生率差异无统计学意义^[12]。与单独使用阿司匹林或氯吡格雷的长期治疗相比,西洛他唑与阿司匹林或氯吡格雷的联用组合被发现对高危患者有效,而ICH发生率并未增加^[13]。

1.2 抗凝药物诱发ICH

抗凝药物在血栓事件的防治中也起重要作用,但与抗血小板药物一样,抗凝药物同时会增加出血的风险。对于大多数适应证,肝素并未显著增加ICH的风险,除了心源性卒中急性期抗凝治疗的患者^[14]。多项临床研究和随机试验报告表明,治疗水平[国际标准化比率(international normalized ratio, INR)2~3]使用华法林与一般人群相比,ICH的风险也翻倍,年度风险每人0.2%~0.4%^[15]。回顾性研究还

作者单位

中国人民解放军
联勤保障部队第
九八〇医院神经
外科

石家庄 050082

基金项目

河北省卫生和计
划生育委员会科
研基金项目(No.
20191189)

收稿日期

2020-04-06

通讯作者

齐洪武

827104781@qq.

com

表明,华法林过量是初始出血量增多及ICH预后不良的独立危险因素。这些局限性限制了华法林的使用,并促使新的抗凝药物开发^[16]。达比加群、阿哌沙班、利伐沙班和依度沙班被称为非维生素K拮抗剂口服抗凝血剂(non-vitamin K oral anticoagulants, NOACs)。与华法林相比,NOACs具有良好的风险获益,急性缺血性卒中、ICH和死亡率降低^[17]。尽管与华法林相比具有优势,但与未接受口服抗凝药物或正在接受阿司匹林单药治疗的患者相比,NOACs确实增加了ICH风险^[18]。多项随机临床试验评估抗凝药物和抗血小板药物的联合使用,其中大多数显示ICH风险升高^[19,20]。但是某些适应证下这种风险可以接受。对稳定的动脉粥样硬化疾病患者的研究发现,阿司匹林中添加低剂量的利伐沙班比单独使用阿司匹林在减少卒中复发方面更有效,而ICH发生率差异无统计学意义^[21]。

2 ICH后启动抗栓治疗的风险评估

早期预防是减少脑卒中事件的最佳途径。风险评估是识别脑卒中发生、复发的高危人群,明确预防重点的有效工具,对脑卒中中的一、二级预防有重要意义。目前已开发出卒中事件的风险分层评分系统。最常用的评分工具是CHADS2和CHA2DS2-VASc。肾功能是非瓣膜性房颤继发缺血性卒中风险预测的一个独立危险因素,其相对危险度仅次于既往卒中及短暂脑缺血发作,R2CHADS2评分将肾功能不全纳入风险评估预测^[22]。ATRIA卒中风险评分包括肾功能不全和蛋白尿,在常用的评分工具中,CHA2DS2-VASc评分是唯一可用于筛选风险最低且无需抗凝治疗患者的工具^[23]。鉴于心脏和肾脏功能障碍及炎症的生物标志物会增加卒中风险,因此它们已用于评分系统。ABC卒中风险评分内容包括心脏肌钙蛋白和B型利钠肽^[24]。

口服抗凝药物是房颤患者预防卒中的最有效方法。但必须权衡其降低卒中与大出血风险之间的关系。《2016年欧洲心脏病学会(ESC)指南》列出了包括高血压、不稳定的INR、增加出血风险的药物和过量饮酒等风险因素^[25]。目前已有多种评分工具来评估出血风险,如HAS-BLED、HEMORR2HAGES、ATRIA、ORBIT和MBR指数等评分系统。这些评分系统均有适度的预测价值,但ESC指南推荐HAS-BLED评分,可快速简单评估出血风险^[26]。评分系统的用途是提醒临床医生应在常规访视中密切监测患者,而不是让有适应证的患者停止口服抗凝药物^[27]。

3 ICH后启动抗栓治疗的适应证

最近的文献表明,应在原发性ICH后重新开始抗栓治疗,但ICH复发的多因素需在恢复治疗之前考虑,包括出血的病因、大小和解剖位置。必须考虑要恢复的药物类别、抗栓治疗的适应证及个体危险因素^[28]。在评估ICH复发风险时,应考虑不可改变的风险因素,如年龄、性别、CAA和亚洲人种。在老年人中,ICH风险的增加归因于CAA的患病率更高和更多的合并症^[29]。但鉴于合并症的增多,可能更需要兼顾抗栓治疗的适应证,因此年龄本身不是最终的决定因素。除年龄外,人种也被证明是ICH复发的影响因素。与非亚洲人相比,亚洲人标准剂量

的NOACs更有效、更安全,而两种人群中低剂量的NOACs的表现相似^[30]。一项大型的国际临床病例对照研究,发现可控制的危险因素占ICH人群归因风险的88.1%,ICH后恢复抗栓治疗之前应解决的合并症包括高血压、高脂血症、肥胖、吸烟、过量饮酒和滥用药物^[31]。还应考虑原发性ICH的潜在病因。研究发现与自发性ICH相比,创伤性ICH后恢复抗凝治疗的患者ICH复发率较低^[32]。而具有潜在CAA的患者发生继发性ICH的风险大大增加,并且在MRI的梯度回波序列上发现的微出血数量与复发风险直接相关^[33]。与CAA相关的ICH多为脑叶出血,与脑实质深部出血相比,其更容易复发,为5%~14.3%或1.3%~2.9%,且往往出血量更多、预后更差^[34]。关于重新开始抗栓治疗的适应证,大多数研究都将房颤作为首要考虑疾患,其次是人工心脏瓣膜、静脉血栓栓塞、先前的缺血性卒中或心肌梗死。实际上人工心脏瓣膜是ICH后最有可能恢复抗栓治疗的指征^[35]。而在这些适应证中,房颤患者重新开始抗凝在降低死亡率方面明显获益^[36]。

4 ICH后启动抗栓治疗的时机选择

未进行抗栓治疗的ICH患者每年复发ICH的累积风险为1%~5%,因此ICH后是否恢复抗栓治疗需慎重考虑^[34]。权衡潜在致命性ICH进展或复发风险与血栓栓塞事件相关的发病率和死亡率至关重要。对于ICH患者,美国心脏协会/美国卒中协会建议:如果具备抗栓治疗的明确适应证,则非脑叶出血可重新开始抗凝或抗血小板单一治疗;但对于非瓣膜性房颤的患者,不建议在与华法林相关的自发性ICH后再长期使用华法林抗凝^[37]。欧洲心脏病学会最新的指南指出:房颤患者的抗凝可在治疗出血原因后的4~8周重新开始,并且如果恢复抗凝,则考虑使用出血风险低的抗凝药物^[25]。一项纳入8项临床研究的大型荟萃分析结果显示约38%的患者在ICH后10~39 d内开始抗凝治疗,与未恢复抗凝治疗的人群相比,恢复抗凝人群中血栓栓塞事件较少,2组的ICH复发率相似^[35]。原发性ICH后重新开始抗栓治疗必须是降低缺血和血栓栓塞事件的风险,如果在ICH 2周后开始抗栓治疗,并未明显增加ICH复发的额外风险,并且抗栓药物恢复的适当时间大约是4周^[32,38]。

与ICH后是否恢复抗栓药物的最初决定一样,决定恢复哪种抗栓药物以及何时恢复同样困难,同等重要。在ICH的急性发作中,假设已停止出血并且影像学上血肿量稳定,尽早开始胃肠外使用抗凝药物预防深静脉血栓形成-肺栓塞(deep vein thrombosis-pulmonary embolism, DVT-PE)被广泛认为是安全的^[39]。目前的美国指南支持对ICH发病的第1~4天内发生DVT-PE风险的患者,启动预防性低分子肝素或普通肝素治疗^[37]。此外,在ICH急性期发生近端DVT或非致命性PE且未接受治疗性抗凝的患者中,引发致命性PE的风险显著增加^[40]。对于具有人工心脏瓣膜和瓣膜性房颤的患者,只有一种基于指南的抗凝治疗方案,即维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)。尽管多项回顾性研究和荟萃分析表明,在ICH后VKA可安全恢复使用,但药物依从性和常规监测至关重要,因此应根据患者的个体化考虑恢复。与未服用任何抗凝药物的患者相比,恢复

VKA后控制最佳抗凝强度INR的患者大出血和血栓栓塞的发生率更低^[38]。而INR超过目标范围的患者发生ICH的可能性更高,维持INR低于指南推荐值的患者发生血栓栓塞的风险更高^[41]。建议在ICH发作后2周恢复VKA,如果血肿量较小且病因得到治疗,则可能更早恢复。但对于发病后10 d内恢复治疗的患者,早期VKA启动与ICH风险升高之间存在必然关联^[32]。

对于其他需长期抗凝的适应证,有许多已获批准的抗凝药物可用,但何时开始应用的共识甚少。目前大部分研究都集中在恢复VKA的治疗上,而先前患有ICH的患者被排除在NOACs试验外,因此对于恢复使用NOACs患者的预后知之甚少。与NOACs相关的ICH似乎不如VKA严重,其初始血肿较小,血肿进展较少且神经功能预后较好^[42]。研究表明,在ICH后恢复NOACs和法华林的患者在治疗的第一年中缺血性卒中和复发性ICH的发生率较低^[32]。NOACs作为快速特异性逆转剂,可能是恢复抗凝治疗的最佳选择,但何时启用仍未明确,ICH后3 d至30周恢复抗凝治疗方案均有文献报道^[43]。RESTART研究是在英国122家医院进行的多中心前瞻性、随机、开放标签、盲法终点、平行组试验,入选537例在进行抗栓治疗以预防闭塞性血管事件中发生ICH且停止抗栓治疗的患者,随机分为2组:一组重启抗血小板治疗,另一组继续停用抗血小板治疗,随访5年,结果显示继续抗血小板治疗组和停用抗血小板治疗组分别有4%(12/268)、9%(23/269)复发脑出血,分别有7%(18/268)、9%(25/269)出现严重的出血事件,分别有15%(39/268)、14%(38/269)发生严重的闭塞性血管事件。可见,在因ICH停用抗栓药物的患者中重启抗血小板治疗安全可行,且在中位时间2.5月后恢复抗血小板治疗不会增加ICH的风险^[44]。

5 房颤患者ICH后抗栓药物的替代治疗

对于有高出血风险的房颤患者,可以考虑采用非药物治疗。复发性出血、跌倒或血小板减少症等风险较高的患者进行抗凝治疗会导致颅内和全身出血的高风险。左心耳(left atrial appendage, LAA)是血栓形成的常见部位,占房颤患者血栓形成的近90%,作为一项新兴的治疗方案,LAA封堵术旨在预防非瓣膜性房颤患者的栓塞事件^[45]。现阶段主要有两种经皮下LAA封堵术方式——LAA封闭或LAA分离。前者意味着经静脉路径在LAA放置封堵装置,后者通过外部结扎方式将LAA排除在血液循环之外。

Holmes等^[46]在随机试验PREVAIL中证明使用WATCHMAN装置经皮下封堵LAA将卒中和心血管事件的风险降低40%。另一种血管内装置是Amplatzer封堵器(第二代封堵器Amulet)。在回顾性研究中,两种装置所涉及的年度卒中风险相差无几^[47]。目前WATCHMAN装置植入后的患者需要短期抗凝治疗,但数据表明抗血小板治疗可用于不适合抗凝治疗的患者。多中心Asa Plavix Registry (ASAP)研究得出结论,WATCHMAN装置可以安全植入,无需使用华法林或可以使用抗血小板治疗6月^[48]。LARIAT封堵器是一种管腔外的软组织套索设备,它在心包层面对LAA进行封堵。一项纳入154例患者的多中心回顾性研

究表明,使用LARIAT装置进行LAA封堵术在预防房颤患者卒中方面优于药物治疗^[49]。

LAA手术可在心内膜或心外膜途径进行,包括切除、结扎或吻合,并可在心胸外科手术或胸腔镜辅助下实施,荟萃分析表明减少了神经系统事件(包括卒中)^[50]。导管消融术是对有症状的房颤患者进行,但据报道房颤在术后20%~40%的患者中复发。CABANA试验显示,与药物治疗相比,经导管消融治疗的患者卒中和死亡率未明显减少^[51]。皮质区域的脑微出血常见于CAA,颅脑MRI上发现脑微出血的房颤患者,具有再次发生ICH的较高风险。观察性前瞻性研究CROMIS-2发现房颤伴近期卒中/短暂脑缺血发作和脑微出血的患者与非脑微出血患者相比,治疗性抗凝发生症状性ICH的风险高3倍,此类患者特别受益于LAA闭合装置^[52]。

6 总结

ICH后应进行出血和缺血风险的评估,生活方式的调整、血压的控制有利于降低再发出血风险,但对于有闭塞性血管事件高风险的患者除积极预防可控危险因素外,还需使用抗栓药物进行预防。关于ICH后继续使用抗栓药物的适应证以及恢复这些药物的最佳时机,还需更多循证医学证据来进一步明确。

参考文献

- [1] Heit JJ, Iv M, Wintermark M. Imaging of Intracranial Hemorrhage[J]. J Stroke, 2017, 19: 11-27.
- [2] Marcolini E, Stretz C, DeWitt KM. Intracranial Hemorrhage and Intracranial Hypertension[J]. Emerg Med Clin North Am, 2019, 37: 529-544.
- [3] Probst MA, Gupta M, Hendey GW, et al. Prevalence of Intracranial Injury in Adult Patients With Blunt Head Trauma With and Without Anticoagulant or Antiplatelet Use[J]. Ann Emerg Med, 2020, 75: 354-364.
- [4] Kim JT, Park MS, Choi KH, et al. Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Acute, Nonminor Stroke: A Nationwide, Multicenter Registry-Based Study[J]. Stroke, 2019, 50: 3147-3155.
- [5] Ye MB, Chen YL, Wang Q, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin mono-therapy for ischemic stroke: a meta-analysis[J]. Scand Cardiovasc J, 2019, 53: 169-175.
- [6] Hagiwara H, Fukuta H, Niimura T, et al. Comparison of Hemorrhagic Risk between Prasugrel and Clopidogrel: a Retrospective Study using Adverse Drug Event Reporting Databases[J]. Int J Med Sci, 2020, 17: 728-733.
- [7] Graipe A, Söderström L, Moos T. Increased Use of Ticagrelor After Myocardial Infarction Is Not Associated With Intracranial Hemorrhage[J]. Stroke, 2018, 49: 2877-2882.
- [8] Easton JD, Aunes M, Albers GW, et al. Risk for Major Bleeding in Patients Receiving Ticagrelor Compared With Aspirin After Transient Ischemic Attack or Acute Ischemic Stroke in the SOCRATES Study (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes)[J]. Circulation, 2017, 136: 907-916.
- [9] Uchiyama S, Sakai N, Toi S, et al. Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS)[J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2015, 5: 1-13.
- [10] Dornbos D, Katz JS, Youssef P, et al. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Prevention and Rescue Treatment of Thromboembolic Complications During Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms[J]. Neurosurgery, 2018, 82: 268-277.
- [11] Ringler J, Steck M, Shah SP, et al. Indications and Evidence for Dual Antiplatelet Therapy After Acute Ischemic Stroke[J]. Crit Care Nurs Q,

2020, 43: 122-137.

[12] Li X, Zhou G, Zhou X, et al. The efficacy and safety of aspirin plus dipyridamole versus aspirin in secondary prevention following TIA or stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332: 92-96.

[13] Toyoda K, Uchiyama S, Hoshino H, et al. Protocol for Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination (CSPS.com): a randomized, open-label, parallel-group trial[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 253-258.

[14] Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy[J]. *Blood*, 2019, 133: 425-435.

[15] Kim AS. Medical Management for Secondary Stroke Prevention[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26: 435-456.

[16] Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3: 76-83.

[17] Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2019, 50: 939-946.

[18] Huang WY, Singer DE, Wu YL, et al. Association of Intracranial Hemorrhage Risk With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use vs Aspirin Use: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75: 1511-1518.

[19] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1513-1524.

[20] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2423-2434.

[21] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1319-1330.

[22] Avgil Tsadok M, Berliner Senderer A, Reges O, et al. Comparison of Stroke Risk Stratification Scores for Atrial Fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123: 1828-1834.

[23] Zhu W, Fu L, Ding Y, et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 436-442.

[24] Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study[J]. *Lancet*, 2016, 387: 2302-2311.

[25] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Europace*, 2016, 18: 1609-1678.

[26] Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 861-867.

[27] Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: Attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 157-161.

[28] Becattini C, Sembolini A, Paciaroni M. Resuming anticoagulant therapy after intracerebral bleeding[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 84: 15-24.

[29] 汪涵, 殷小平. 复发性脑出血病因学研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 407-409.

[30] Wang KL, Lip GY, Lin SJ, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2555-2561.

[31] Zeng X, Deng A, Ding Y. The INTERSTROKE study on risk factors for stroke[J]. *Lancet*, 2017, 389: 35.

[32] Nielsen PB, Larsen PB, Skjøth F, et al. Outcomes Associated With Resuming Warfarin Treatment After Hemorrhagic Stroke or Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177: 563-570.

[33] van Etten ES, Auriel E, Haley KE, et al. Incidence of symptomatic

hemorrhage in patients with lobar microbleeds[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2280-2285.

[34] Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85: 660-667.

[35] Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2017, 48: 1594-1600.

[36] Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8: e019672.

[37] Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2032-2060.

[38] Park YA, Uhm JS, Pak HN, et al. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13: 1794-1802.

[39] Farooqui A, Hiser B, Barnes SL, et al. Safety and efficacy of early thrombolysis chemoprophylaxis after intracranial hemorrhage from traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119: 1576-1582.

[40] Ding D, Sekar P, Moomaw CJ, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Study [J]. *Neurosurgery*, 2019, 84: E304-E310.

[41] Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1340-1360.

[42] Inohara T, Xian Y, Liang L, et al. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality[J]. *JAMA*, 2018, 319: 463-473.

[43] Arbit B, Hsu JC. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation and Associated Intracranial Hemorrhage: A Focused Review[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38: 684-691.

[44] RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2019, 393: 2613-2623.

[45] Akin I, Nienaber CA. Left atrial appendage occlusion: A better alternative to anticoagulation?[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9: 139-146.

[46] Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1-12.

[47] So CY, Cheung GS, Chan AK, et al. A Call for Standardization in Left Atrial Appendage Occlusion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72: 472-473.

[48] Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 2551-2556.

[49] Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 565-572.

[50] Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47: 847-854.

[51] Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 321: 1275-1285.

[52] Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 539-547.

(本文编辑:王晶)