

Major Stroke Clinical Trials in 2006

Jiann-Shing Jeng

Abstract- After the proof of the efficacy of intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke 10 years ago, the attitude toward stroke management has been made active. Since that time, there have been several important clinical studies directing the management of stroke patients and stroke prevention. Here, some important clinical trials published in 2006 that may affect stroke prevention and management were selected. A total of fifteen studies were reviewed and involved 141,585 participants. These studies included antithrombotic therapy for stroke prevention in 3, statin to reduce cholesterol level for stroke prevention in 2, neuroprotection for acute ischemic stroke in 1, stenting for carotid artery stenosis management in 2, vitamin supplement and diet control for stroke prevention in 4, intracranial stenosis management in 1, and thrombolytic therapy in 2. It is required for realization of these studies because these may influence the stroke guidelines and implicate our clinical management of stroke patients.

Key Words: Antithrombotic treatment, Carotid stenosis, Ischemic stroke, Statin, Thrombolytic therapy

From the Stroke Center & Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Received January 3, 2007.

Revised and Accepted February 9, 2007.

Reprint requests and correspondence to: Jiann-Shing Jeng, MD, PhD. Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan.
E-mail: jsjeng@ntu.edu.tw

2006 年重要的腦中風相關臨床試驗

鄭建興

摘要

自從 1995 年的靜脈血栓溶解劑 rt-PA 治療急性腦梗塞中風被證實有效，腦中風的治療漸轉為積極。過去 10 年陸續有許多嚴謹而重要的腦中風相關臨床試驗發表，這些研究結果對於腦中風的預防與治療有很大的影響。作者回顧 2006 年國際頂尖期刊所發表與腦中風相關的重要臨床試驗，選取嚴謹且重要的試驗，擷取、整理與討論這些試驗的主要結果。共有 15 個研究，參與試驗的人數有 141,585 人，這些試驗包括 3 個腦中風預防的抗血栓藥物試驗、2 個降血脂藥物預防腦中風的試驗、1 個急性腦梗塞中風的神經保護劑治療、2 個頸動脈狹窄治療的試驗、4 個以維他命補充或飲食控制預防腦中風的試驗、1 個顱內動脈狹窄治療的試驗、與 2 個急性腦梗塞中風的血栓溶解治療。這些試驗的結果可能會改變腦中風治療準則，影響腦中風患者的臨床處置，因此了解這些試驗的結果與之後的臨床應用是有需要的。

關鍵字：抗血栓治療、頸動脈狹窄、缺血性腦中風、降血脂藥（statin）、血栓溶解治療

Acta Neurol Taiwan 2007;16:112-120

前言

實證醫學中最強的證據為嚴謹的臨床試驗，提供了臨床診療的重要依據。過去的 10 年，腦中風治療有很大的進展，從虛無地治療態度（nihilism）轉為積極治療觀念，主要的關鍵在於一些腦中風臨床試驗證實能有效幫助病患的恢復或預防腦中風的再發生，特別是 NINDS 於 1995 年發表的靜脈血栓溶

解 rt-PA 治療急性腦梗塞中風⁽¹⁾，開啓了急性腦中風的新治療準則。

本篇報告為回顧 2006 年國際頂尖期刊所發表與腦中風相關的重要臨床試驗，這些期刊包括 *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Journal of American Medical Association*, *Circulation*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Stroke*, *Lancet Neurology*, *Neurology*, *Annals of Neurology*, *Archives*

台大醫院神經部暨腦中風中心。
受文日期：2007 年 1 月 3 日。
修改日期及接受日期：2007 年 2 月 9 日。

通訊作者：鄭建興醫師，台大醫院神經部暨腦中風中心。
台北市中山南路 7 號。
E-mail: jsjeng@ntu.edu.tw

表. 2006 年重要的腦中風臨床試驗

試驗名稱	參與人數	試驗主要結果	發表期刊
1. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial	15,603	併用 clopidogrel 與 aspirin 不會比單獨使用 aspirin 能明顯降低腦中風與心血管疾病發生	N Engl J Med 2006;354:1706-17.
2. European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemic Trial (ESPRIT)	2,763	輕度腦梗塞與短暫缺血發作者併用 dipyridamole 與 aspirin 較單獨使用 aspirin 能明顯預防腦中風與心血管疾病的發生	Lancet 2006;367:1665-73.
3. Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W)	6,706	心房顫動患者使用口服抗凝劑 warfarin 較併用 clopidogrel 與 aspirin 能有效預防腦中風的發生	Lancet 2006;367:1903-12.
4. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial	4,731	腦梗塞與短暫缺血發作者使用降血脂藥物 atorvastatin 能明顯預防腦中風與心血管疾病發生	N Engl J Med 2006;355:549-59.
5. Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA)	7,820	降血脂藥物 pravastatin 能明顯預防冠心病的發生，但腦中風則不顯著	Lancet 2006;368:1155-63.
6. Stroke - Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT 1)	1,722	腦梗塞發生 6 小時內接受靜脈注射神經保護劑 NXY-059 能有效改善短期神經功能	N Engl J Med 2006;354:588-600.
7. Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy (SPACE) trial	1,183	頸動脈狹窄患者接受支架放置與頸動脈內膜切除術的 30 日併發症無明顯差異	Lancet 2006;368:1239-47.
8. Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S)	527	頸動脈狹窄患者接受頸動脈內膜切除術較支架放置的併發症明顯較少	N Engl J Med 2006;355:1660-71.
9. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) 2 Study	5,522	有血管疾病或糖尿病患者加強維生素 B ₁₂ 、維生素 B ₆ 及葉酸攝取，並不會明顯降低腦中風與心血管疾病發生	N Engl J Med 2006;354:1567-77.
10. Norwegian Vitamin (NORVIT) trial	3,749	心肌梗塞病患者加強維生素 B ₁₂ 、維生素 B ₆ 及葉酸攝取，並不會明顯降低腦中風與心血管疾病發生	N Engl J Med 2006;354:1578-88.
11. Women's Health Initiative (WHI) Dietary Modification trial	48,835	停經婦女以介入飲食行為改變（減少脂肪與增加蔬果攝取），並不會改變腦中風與心血管疾病的發生	JAMA 2006;295:655-66.
12. Ohsaki National Heart Insurance (NHI) Cohort Study	40,530	日本成年人的綠茶攝取量愈多，則明顯降低腦中風與心血管疾病發生	JAMA 2006;296:1255-65.
13. Warfarin versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease (WASID) trial	569	症狀性顱內動脈狹窄患者，狹窄超過 70% 會明顯增加腦梗塞中風的再發生，warfarin 與 aspirin 則對預防中風發生無明顯差異	Circulation 2006;113:555-63. Neurology 2006;67:1275-8.
14. Japanese Alteplase Clinical Trial (J-ACT)	103	腦梗塞發生 3 小時內接受靜脈血栓溶解治療，0.6 mg/kg 與 0.9 mg/kg alteplase 的療效無明顯差異	Stroke 2006;37:1810-5.
15. The European Stroke Treatment with Ancrod Trail (ESTAT)	1,222	腦梗塞發生 6 小時內接受靜脈血栓溶解藥物 ancrod，對於 3 個月時的神經功能恢復無明顯助益	Lancet 2006;368:1871-8.

of Neurology 等，作者由其中選取嚴謹且重要的腦中風相關臨床試驗，擷取、整理與討論這些試驗的主要結果。

抗血小板藥物預防腦中風

抗血栓治療群 (Antithrombotic Trialists) 所發表的統合分析，顯示抗血小板藥物 (主要為 aspirin) 能有效預防 25% 的腦血管與心血管疾病的再發生⁽²⁾，因此近幾年陸續有新的抗血小板藥物於腦中風治療的試驗，期待發現更有效的抗血小板藥物，能夠預防血管疾病的發生。不同的抗血小板藥物在血小板的抑制機轉不近相同，因此不少人期待看到併用兩種抗血小板藥物是否能達到更好的預防效果。

ESPS-2 是針對 6,602 位腦梗塞中風或短暫缺血發作患者，併用 aspirin (每日 50 毫克) 與緩釋型 dipyridamole (每日 200 毫克) 較單獨使用 aspirin 能降低 22% 的重要血管疾病的發生，主要是減少非死亡的腦中風發生⁽³⁾。CURE 試驗是針對不穩定心絞痛患者，併用 clopidogrel 與 aspirin 比單獨使用 clopidogrel 能明顯預防腦中風與心血管疾病的發生⁽⁴⁾。但 2004 年所發表的 MATCH 試驗則有不同的發現，針對為腦中風高危險群的患者，併用 clopidogrel 與 aspirin 比單獨使用 clopidogrel 並不能明顯預防腦中風與心血管疾病的發生，反而會增加腦出血與腸胃出血的風險⁽⁵⁾。

CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) 試驗是比較併用 clopidogrel (每日 75 毫克) 與 aspirin (每日 75 至 162 毫克) 是否較單獨使用 aspirin 能顯著降低腦中風與心血管疾病的發生⁽⁶⁾，15,603 位有心血管、腦血管或周邊血管疾病、或無血管疾病症狀但具有多個危險因子的患者參與此一隨機、雙盲的試驗，平均追蹤時間為 28 個月。試驗結果顯示兩組療效無明顯差異，併用 clopidogrel / aspirin 與單獨使用 aspirin 患者發生心肌梗塞、腦中風或心血管疾病死亡 (為主要療效評估) 分別為 6.8% 與 7.3%，相對危險性為 0.93，95% 信賴區間

[confidence interval, CI] = 0.83-1.05 (p=0.22)，嚴重出血比例分別為 1.7% 與 1.3% (p=0.09)。

ESPRIT (European / Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) 試驗是比較併用 dipyridamole (每日 200 毫克) 與 aspirin (每日 30 至 325 毫克) 是否較單獨使用 aspirin 能顯著降低腦中風與心血管疾病的發生⁽⁷⁾。2,763 位最近 6 個月曾發生輕度腦梗塞中風或短暫缺血發作的患者參與此隨機、開放的試驗，平均追蹤時間為 3.5 年。試驗結果顯示併用 dipyridamole / aspirin 與單獨使用 aspirin 患者發生心肌梗塞、腦中風、心血管疾病死亡、或主要出血事件 (為主要療效評估) 分別為 13% 與 16%，相對危險性為 0.80 (95% CI = 0.66-0.98)，絕對危險性為每年降低 1.0% (95% CI = 0.1-1.8)。合併先前的研究，統合分析顯示併用 dipyridamole / aspirin 較單獨使用 aspirin 能減少 18% 的血管疾病發生 (相對危險性為 0.82，95% CI = 0.74-0.91)。

心房顫動的腦中風預防

心房顫動 (atrial fibrillation, AF) 是心因性腦梗塞發生的主要原因，有 AF 則腦中風的發生機率會增加 5 倍⁽⁸⁾。相較於 aspirin，warfarin 可降低 45% 的腦中風與 29% 的心血管疾病發生，但會提高 70% 的出血機會⁽⁹⁾。warfarin 預防腦中風的效果較佳，現仍為 AF 患者預防腦中風的優先選擇，但使用 warfarin 需常常監測凝血指數 INR，出血的副作用較高，因此是否有替代的藥物不需要常監測凝血指數且副作用較低。先前口服的直接血栓抑制劑 (direct-thrombin inhibitor) ximelagatran 所進行的試驗顯示其預防腦中風的療效與 warfarin 相差不多，也不需常監測 INR⁽¹⁰⁾，但因為肝毒性的副作用而無法得到美國食品藥物管理局核准，現尚有其它口服的直接血栓抑制劑或第 10a 因子抑制劑 (factor-Xa inhibitor) 於 AF 患者的臨床試驗正在進行。

ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) 試驗是針對較高危險群的 AF 患者所進行的研究⁽¹¹⁾，比較

口服抗凝劑 warfarin (INR 控制在 2~3) 與併用 clopidogrel (每日 75 毫克) 及 aspirin (每日 75 至 100 毫克) 的腦中風、系統系栓塞、心肌梗塞、心血管疾病死亡等事件的預防效果, 共 6,706 位 AF 患者參與此隨機、雙盲試驗, 此試驗因兩組療效明顯差異而提前中止進行。Warfarin 組的每年血管事件發生率為 3.93%, 而 clopidogrel/aspirin 組為 5.60%, 相對危險性為 1.44 (95% CI = 1.18-1.76, $p=0.0003$) ; 嚴重或致命的出血事件在 warfarin 組為每年 2.21%, 而 clopidogrel/aspirin 組為 2.42%, 相對危險性為 1.10 (95% CI = 0.83-1.45, $p=0.53$)。因此 AF 患者併用兩種抗血小板藥物不會比使用口服抗凝劑 warfarin 能更有效預防腦中風的發生, 兩組的出血風險性也相差不多, 口服抗凝劑 warfarin 仍應為現今 AF 患者預防腦中風的首選, 特別是已發生過缺血性腦血管疾病。

加拿大腦中風登錄 (Registry of the Canadian Stroke Network, RCSN) 的觀察研究也呼應 warfarin 於 AF 的預防效果⁽¹²⁾, 在 948 位腦梗塞中風患者合併有 AF, 中風發生前 32% 未使用任何抗血栓藥物、31% 使用抗血小板藥物、25% 使用 warfarin (INR <2)、12% 使用 warfarin (INR >2)。分析這些病患入院時的神經功能狀況, 相較於未使用任何抗血栓藥物, 使用抗血小板藥物、使用 warfarin (INR <2) 與使用 warfarin (INR >2) 有較低比例的嚴重神經功能障礙, 勝算比分別為 0.7 (95% CI = 0.5-0.995, $p=0.047$)、0.7 (95% CI = 0.5-1.04, $p=0.08$) 與 0.4 (95% CI = 0.2-0.6, $p=0.0001$), 使用 warfarin (INR >2) 患者的出院時神經功能狀況也較輕 (勝算比 = 0.5, 95% CI = 0.3-0.9)。本篇研究顯示 AF 患者平時已服用抗血栓藥物則腦梗塞中風的嚴重程度較輕, 可能表示自心臟產生的栓子較小或導致的梗塞範圍較小, 無症狀的 AF 患者還是應考慮使用抗血栓藥物。

Statin 降血脂藥與腦中風預防

雖然高膽固醇被認為是腦中風的重要危險因

子, 但不少的流行病學研究卻無法顯示很強的相關性⁽¹³⁾。14 個 statin 降血脂藥試驗的統合分析, 降低 1 mmol/L (相當 40 mg/dL) 低密度膽固醇則 5 年可減少 1/5 的腦血管或心血管疾病發生⁽¹⁴⁾, 腦梗塞的相對危險性下降為 0.81 (95% CI = 0.74-0.89), 腦出血則未明顯增加 (相對危險性為 0.98, 95% CI = 0.79-1.22)。然而多數的研究不是針對腦中風病患的二次預防, HPS (Heart Protection Study) 試驗有一部分患者之前有腦血管疾病, 但研究顯示 simvastatin 預防二次腦中風並不顯著 (相對危險性為 0.98, 95% CI = 0.79-1.22)⁽¹⁵⁾。

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 試驗旨在探究 atorvastatin (每日 80 毫克) 的腦中風二次預防療效⁽¹⁶⁾, 針對 4731 位最近 6 個月曾發生輕度腦梗塞中風或短暫缺血發作的患者, 選取低密度膽固醇值為 100-190 mg/dL, 並排除有冠心症的患者, 平均追蹤時間為 4.9 年。試驗進行期間 atorvastatin 組的低密度膽固醇值為 73 mg/dL, 而對照組為 129 mg/dL。atorvastatin 組有 265 位 (11.2%, 218 位腦梗塞, 55 位腦出血) 發生腦中風, 而對照組有 311 位 (13.1%, 274 位腦梗塞, 33 位腦出血), 5 年的絕對危險性下降 2.2% (危險比值 [hazard ratio] 為 0.84, 95% CI = 0.71-0.99, $p=0.03$); atorvastatin 組發生腦出血的比例提高 66% (8-111%)。發生冠心症、血管事件與死亡的危險比值為 0.65 (0.49-0.87)、0.80 (0.69-0.92) 與 1.00 (0.82-1.21)。SPARCL 試驗顯示對於缺血性腦血管病患, 以較高劑量的 statin 將低密度膽固醇降至 100mg/dL 以下能顯著降低腦中風再發生, 但絕對危險性下降並不多, 且仍會增加腦出血的風險性, 對於不同型態的腦中風預防效果是否有差異, 是否適用於東亞國家, 這些均需要審慎評估。

MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) 試驗在比較 pravastatin (每日 10-20 毫克) 加飲食控制與單以飲食控制的心血管疾病預防效果⁽¹⁷⁾, 共有 7,820 位年齡在 40-70 歲、無冠心症與腦中風史、總膽固醇值在 220-270 mg/dl 的成年 (女性須停經後) 日本人

參與此一隨機、開放的試驗，平均追蹤時間為 5.3 年。試驗進行期間 pravastatin 組的低密度膽固醇值下降 18.0%，而對照組下降 3.2%。冠心病在 pravastatin 組與對照組各發生 101 與 66 次 (HR = 0.67, 95% CI=0.49-1.91, p=0.01)，明顯較少，但平均需 5.3 年並治療 119 位才能減少 1 次冠心病的發生 (the number needed-to-treat)。腦梗塞中風雖然在第 5 年的追蹤顯示 pravastatin 組明顯較少，但在試驗結束則未顯示統計上有意義的減少。

急性腦梗塞中風的神經保護劑治療

O'Collins 等搜索 1957-2003 年與腦中風相關的神經保護劑文獻⁽¹⁸⁾，共有 1,026 個神經保護劑被確定，912 個只用於基礎研究，114 個曾用於臨床治療，但迄今尚無一個神經保護劑被認可能使用於急性腦中風的臨床治療。SAINT I (Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment) 試驗旨在了解 NXY-059 神經保護劑是否能降低急性腦梗塞中風的神經障礙⁽¹⁹⁾，腦梗塞時會促使自由基的形成，自由基會進一步破壞腦細胞，NXY-059 的作用是清除自由基。此一試驗為隨機、雙盲試驗於歐洲進行，共 1,722 位急性腦梗塞中風的患者參與，於中風發生 6 小時內接受 72 小時的持續靜脈注射 NXY-059。中風後 90 日時，試驗組的 modified Rankin scale 較對照組為佳 (p=0.038)，死亡率與合併症則兩組相差不多，曾接受 alteplase 治療患者若併用 NXY-059，較未使用 NXY-059 較少出現梗塞後的症狀性腦出血 (2.5% 比 6.4%，p=0.001)。

初看 SAINT I 的結果是讓人振奮，但有不少質疑的聲音陸續出現，有人質疑 NXY-059 不易通過血腦屏障 (blood-brain barrier)，是否真的能達到腦細胞作用？應進一步去證實 NXY-059 真的能在受損的腦細胞清除自由基，或者 NXY-059 的作用只是在修補腦部的血管內皮細胞，增加腦血流量而已呢？此外，也有人質疑統計方法的選擇，modified Rankin scale 是序列變項，應使用 Mann-Whitney 統計，而非 Cochran-Mantel-Haenszel 統計，若是使用 Mann-Whitney 統計則結果反而是「不顯著」⁽²⁰⁾。第三期的

SAINT II 試驗接著於北美進行，預計納入 3,400 位患者，然而 AstraZeneca 宣佈此試驗結果不顯著，已中止了試驗的進行⁽²¹⁾，迄今仍然是沒有一個神經保護劑有助於急性腦中風的治療。

頸動脈狹窄的治療

先前的試驗已清楚顯示頸動脈內膜切除術 (carotid endarterectomy, CEA) 可有效降低嚴重頸動脈狹窄患者的腦梗塞中風發生⁽²²⁾，近十年來頸動脈支架放置 (carotid artery stenting, CAS) 漸有取代 CEA 於頸動脈狹窄的治療，然究竟是 CAS 或是 CEA 對於頸動脈狹窄的療效較好或併發症較低，則尚未有明確定論⁽²³⁾。

SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy) 試驗是對於症狀性頸動脈狹窄超過 50% (NASCET 標準) 的患者，比較 CAS 與 CEA 的療效與併發症⁽²⁴⁾。共 1,183 位患者參與此一隨機試驗，自隨機分配至術後 30 日，發生同側腦梗塞中風或死亡的比率在 CAS 組與 CEA 組分別為 6.84% 與 6.34%，絕對危險差為 0.51% (90% CI = -1.89%~2.91%，p=0.09)，頸動脈狹窄患者接受 CAS 與 CEA 的 30 日併發症無明顯差異。

EVA-3S (The Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) 試驗是對於症狀性頸動脈狹窄為 60-99% (NASCET 標準) 的患者，比較 CAS 與 CEA 的療效與併發症⁽²⁵⁾。共 527 位患者參與此試驗，包括 259 位接受 CEA 與 261 位接受 CAS，接受 CAS 的患者有 91.9% 有使用支架放置處遠端的腦部保護裝置 (cerebral protection)。此試驗並未全程完成即提前終止，主因為兩組的併發症已有顯著差距。術後 30 日，CAS 組與 CEA 組發生中風或死亡的比率分別為 9.6% 與 3.9%，相對危險性為 2.5 (95% CI=1.2~5.1, p=0.01)，絕對危險差為 5.7%；發生較嚴重的失能中風或死亡的比率分別為 3.4% 與 1.5%，相對危險性為 2.2 (95% CI = 0.7~7.2, p=0.26)；術後 6 個月，CAS 組與 CEA 組發生中風或死亡的比率分別為

11.7% 與 6.1% ($p=0.02$)。頸動脈狹窄超過 60% 的患者，接受 CAS 的 1 個月與 6 個月的中風或死亡明顯較 CEA 為高。

前述兩個研究結果有很大的差異，現今對於頸動脈狹窄究竟是以 CEA 或是 CAS 處理仍無共識，未來 1、2 年尚有兩個大型試驗，包括 CREST 與 ICSS，所參與的人數皆超過 2,000，可能可以對於頸動脈狹窄的處理提供進一步的了解⁽²⁶⁾。

飲食、維生素與腦中風預防

許多流行病學的觀察研究顯示血中同胱胺酸 (homocysteine, Hcy) 過高是動脈粥狀硬化疾病的重要危險因子，統合分析的結果每降低 3 $\mu\text{mol/L}$ 的 Hcy 可減少 19% 腦中風與 11% 缺血性心臟病的發生⁽²⁷⁾。維生素 B₁₂ 與 B₆ 及葉酸為 Hcy 代謝的重要輔酶，這些維生素的缺乏會明顯導致 Hcy 上升，高齡者的 Hcy 升高約有三分之二是因這些維生素的不足而引起，特別是葉酸。因此陸續有幾個大型試驗加強 B 群維生素的攝取，期能降低血中的 Hcy 濃度，進而能降低動脈粥狀硬化疾病的發生。

VISP (Vitamin Intervention for Stroke Prevention) 試驗是以腦中風患者為對象⁽²⁸⁾，分為兩組，分別補充不同劑量的維生素 B₁₂ 與 B₆ 及葉酸，追蹤 2 年，補充較高劑量的 B 群維生素患者的 Hcy 濃度較低，但兩組腦中風與心血管疾病的發生並無明顯差異。HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) 2 試驗是針對 5,522 位已有心血管疾病或糖尿病的患者⁽²⁹⁾，隨機分為兩組，一組給予維生素 B₁₂ (每日 1 毫克)、維生素 B₆ (每日 50 毫克) 及葉酸 (每日 2.5 毫克)，另一組則給予安慰劑，平均追蹤 5 年，攝取 B 群維生素的血中 Hcy 濃度較低，但並未明顯降低心肌梗塞、腦中風與心血管疾病死亡的發生。NORVIT (Norwegian Vitamin) 試驗是針對 3,749 位急性心肌梗塞患者的隨機試驗⁽³⁰⁾，平均追蹤 40 個月，維生素 B₁₂、維生素 B₆ 及葉酸的補充雖然降低 27% 的 Hcy 濃度，但仍未能降低心肌梗塞、腦中風與心血管疾病死亡的發生。

以上三個試驗的研究設計與結果都很相似，對

於已經有血管疾病的患者，額外補充 B 群維生素雖會降低 Hcy 濃度，但並不會減低血管疾病的再發。該如何解釋此結果與先前觀察性研究的差異，可能包括：(1) 是否 B 群維生素的補充量尚不足以將 Hcy 降至能減低動脈粥狀硬化疾病的發生；(2) 是否 Hcy 並非直接導致動脈粥狀硬化，而只是其它引起動脈粥狀硬化發生的代理者 (surrogate)；(3) 是否 B 群維生素可能有其它作用，甚至可能惡化動脈粥狀硬化，葉酸與維生素 B₁₂ 可能增加 Hcy 的甲基化，甲基化可能使得細胞增生、改變基因表現、影響內皮細胞功能，反而可能會促進動脈硬化斑形成⁽³¹⁾。期待單純補充 B 群維生素而減少動脈粥狀硬化疾病已不可行，應進一步考量其它方式降低 Hcy。

WHI (Women's Health Initiative) 的飲食修正試驗是針對 48,835 位停經婦女的飲食行為介入研究⁽³²⁾，一組婦女 (40%) 接受積極的飲食行為修正，減少 20% 的脂肪攝取、每日至少 5 份的蔬果與 6 份的穀類攝取，另一組婦女 (60%) 則不改變原本的飲食習慣。在試驗的第 6 年，介入組較對照組的脂肪攝取量少 8.2%、蔬果每日多 1.1 份、穀類每日多 0.5 份、低密度膽固醇低 3.55 mg/dL、舒張壓低 0.31 mmHg、VIIc 因子低 4.29%，然而兩組婦女的腦中風與心血管疾病發生率無明顯差異。

WHI 的飲食修正試驗不符原先的預期，可能的解釋原因包括：(一) 此試驗單純以降低總脂肪的攝取能減少心血管疾病的發生，但現今飲食指引是降低飽合脂肪酸、降低膽固醇、避免反轉 (trans) 脂肪酸、增加不飽合脂肪酸攝取，應將食物中脂肪攝取細分；(二) 應考量心血管疾病發生危險因子的控制，如高血壓須強調減少鈉鹽、增加鉀的攝取，糖尿病須減重等；(三) 飲食行為介入訪視的頻率要多，才能達到提醒監督的效果。

Ohsaki NHI (National Heart Insurance) 試驗是對於 40,530 日本成年人的長期追蹤觀察研究⁽³³⁾，參與者無腦中風、心血管疾病與癌症。經 11 年追蹤，綠茶的攝取量與全部參與者的死亡率有反向相關，亦即綠茶的攝取量愈多則死亡率愈低，特別是與血管疾病有關，而與癌症無關。在所有血管疾病之中，綠茶的攝取量與腦中風的反向相關最強。

顱內動脈狹窄的治療

顱內動脈狹窄是腦梗塞中風的重要致病因素，特別是華人與其他東亞民族常見，但過去直接針對顱內動脈狹窄的相關治療不多。WASID (The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study) 試驗⁽³⁴⁾ 納入 569 位症候性顱內動脈狹窄 (>50%) 患者，一組接受 aspirin (每日 1300 mg)，另一組接受口服 warfarin (INR 為 2-3)，此試驗因安全性考量提前終止，因 warfarin 組發生死亡 (2.2 倍)、較嚴重出血 (2.6 倍) 均高於 aspirin 組，而兩組發生腦中風的比例差不多，分析使用 warfarin 的 INR 值與出血風險及腦中風發生的關係，INR 控制在 2-3 患者發生腦梗塞中風機會是 INR<2 患者的 1/5，而 INR>3 則出血風險明顯增高。後續的分析顯示，針對基底動脈狹窄的患者，使用 warfarin 較 aspirin 可明顯降低腦中風的發生，但其它顱內動脈的狹窄則無法顯示 warfarin 或 aspirin 較有效⁽³⁵⁾。進一步分析那些因子會決定顱內動脈狹窄的腦中風再發生⁽³⁶⁾，影響因子包括顱內動脈狹窄超過 70% (危險比為 2.03, 95% CI=1.29 ~3.22, p=0.0025)、患者發生中風後較早納入試驗 (17 日內納入較超過 17 日的危險比為 1.69, p=0.028)、女性 (相較於男性的危險比為 1.59, p=0.05)，狹窄的動脈、中風的型態、先前使用抗血栓藥物種類則不影響顱內動脈狹窄的腦中風再發生。

顱內動脈狹窄的腦梗塞中風易復發，WASID 研究顯示每年的復發率約 10%，特別是嚴重狹窄 (>70%)，因此尚需較多的研究探討其它抗血栓藥物、顱內支架放置等的腦中風預防療效。

急性腦梗塞中風的血栓溶解治療

雖然靜脈血栓溶解 rt-PA 對於急性腦梗塞中風的療效已多被肯定，實際臨床使用的比率仍低，急性腦梗塞中風患者接受血栓溶解治療在德國的多中心腦中風登錄只有 3% (384/13,440)⁽³⁷⁾，而在美國的多醫院腦中風登錄更是僅 2.2% (47/2,097)⁽³⁸⁾ 除了民

眾到院時間的延遲，擔心使用血栓溶解治療會增加腦出血的風險性也是重要原因。先前的研究多是在歐美進行，現今的治療準則也沿用其 rt-PA 劑量，即每公斤體重 0.9 毫克的 rt-PA，此劑量是否適用於其它種族，是否較低的劑量即有效且腦出血的風險性可降低，值得進一步探討。

J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial) 試驗是在日本進行的研究⁽³⁹⁾，103 位急性腦梗塞中風發生 3 小時內的患者，給予每公斤體重 0.6 毫克的 rt-PA，3 個月後 36.9% 的患者有幾乎正常的神經功能 (modified Rankin Scale 為 0 或 1)，而 9.7% 死亡，36 小時內發生腦出血的比率為 5.8%。相對於 NINDS 試驗以每公斤體重 0.9 毫克的 rt-PA 的結果，J-ACT 的腦出血比率較低，而神經功能不會較差，因此東方種族以每公斤體重 0.6 至 0.9 毫克的 rt-PA 治療急性腦梗塞中風應可考慮。

除了 rt-PA 外，尚有好幾種血栓溶解劑期待能應用於急性腦梗塞中風的治療，Ancrod 是自馬來西亞腹蛇的毒液純化出來的血栓溶解劑，早在 60 年代就已有使用於血栓疾病的治療。2000 年所發表於北美進行的研究顯示，500 位於腦梗塞中風患者於 3 小時內給予 ancrod 或安慰劑治療，ancrod 組在 3 個月時的功能預後較好，而腦出血則稍有增加⁽⁴⁰⁾。ESTAT (The European Stroke Treatment with Ancrod Trail) 是在歐洲進行的研究⁽⁴¹⁾，納入的病患數較多 (1,222 位)，治療時間延長為腦梗塞中風患者於 6 小時內，然而研究結果顯示使用 ancrod 並不能改善 3 個月時的功能預後，反而提高了腦出血的發生，因此 ancrod 的試驗不支持使用於腦梗塞中風超過 3 小時的患者，此結果很類似先前 rt-PA 的試驗。

2006 年的腦中風相關重要臨床試驗主要以腦中風的預防為主，包括抗血小板藥、抗凝血藥、降血脂藥、飲食控制、頸動脈支架放置等，急性腦中風的治療則較少，特別是國人常見的腦中風 ~ 腦出血與顱內動脈狹窄的治療仍很缺乏，期待台灣多參與重要的國際腦中風臨床試驗，並重視國人較常見的腦中風類型。

參考文獻

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.
2. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-88.
3. 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.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
5. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
6. 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;354:1706-17.
7. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 1665-73.
8. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
9. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin on nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.
10. SPORTIF-III Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-8.
11. ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
12. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5:749-54.
13. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-53.
14. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 individuals in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363: 757-67.
16. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
17. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
18. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006;59:467-77.
19. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, et al. NXY-059 for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2006;354:588-600.
20. Koziol JA, Feng AC. On the analysis and interpretation of outcome measures in stroke clinical trials: lessons from the SAINT 1 Study of NXY-059 for acute ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:2644-7.
21. Hill MD. Stroke: the dashed hopes of neuroprotection. *Lancet Neurol* 2007;6:2-3.
22. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
23. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis

- compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36:905-11.
24. The SPACE collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angiography versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
 25. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
 26. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Use of stents to treat extracranial cerebrovascular disease. *Annu Rev Med* 2006;57:437-54.
 27. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
 28. 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;291:565-75.
 29. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
 30. The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
 31. Loscalzo J. Homocysteine trials-clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006;354:1629-32.
 32. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
 33. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki Study. *JAMA* 2006;296:1255-65.
 34. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-16.
 35. Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analysis from WASID. *Neurology* 2006;67:1275-8.
 36. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-63.
 37. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003;34:1106-13.
 38. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS, et al. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a statewide registry. *Neurology* 2006;66:306-12.
 39. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-5.
 40. Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. *Stroke Treatment with Ancrod Trial. JAMA* 2000;283:2395-403.
 41. Hennerici MG, Kay R, Bogousslavsky J, et al. Intravenous ancrod for acute ischemic stroke in the European Stroke Treatment with Ancrod Trial: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1871-8.