

- phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012, 78(18): 1408-1415.
- [17] Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: from phase III extension study 307. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1058-1068.
- [18] Schulze-Bonhage A. Perampanel for epilepsy with partial-onset seizure: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(8): 1329-1337.
- [19] Brown ME, El-Mallakh RS. Role of eslicarbazepine in the treatment of epilepsy in adult patients with partial-onset seizures. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, 6: 103-109.
- [20] Elger C, Halász P, Maia J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 454-463.
- [21] Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, et al. Efficacy and safety of 800 and 1,200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(5): 281-287.
- [22] Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2-3): 278-285.
- [23] Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 98-107.
- [24] Rocamora R. A review of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate in the management of partial-onset seizure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, 8(4): 178-186.

酒精(乙醇)相关性癫痫发作的临床特点及预防

郭毅¹ 综述 孙红斌² 审校

1. 四川医科大学,四川省泸州市 646000

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科,四川省成都市 610072

摘要: 酒精(乙醇)相关性癫痫发作是指由于饮酒后诱发的癫痫复发和急性酒精戒断后出现的癫痫发作。癫痫患者中 - 大剂量饮酒会增加癫痫复发和猝死的风险,其可能机制是酒精影响了抗癫痫药物的代谢和导致心脏功能障碍。急性酒精戒断后癫痫发作与饮酒量、戒断速度相关,其发病机制尚不明确。酒精相关性癫痫发作的诊断主要依靠病史和脑电图检查,目前对于酒精相关性癫痫发作重在早期预防,有效的健康教育和科学的饮酒、戒酒可有效减少酒精相关性癫痫发作。

关键词: 酒精; 癫痫; 药物浓度; 戒断

据统计,我国酒精滥用与依赖问题呈现逐年增加趋势^[1]。国内的一项调查显示,约 3.7% 的人口存在酒精依赖症状,男性明显高于女性^[2]。而酒精相关性癫痫发作已引起了医疗工作者及社会的广泛关注。酒精(乙醇)相关性癫痫发作是指由于饮酒后诱发的癫痫复发和急性酒精戒断后出现的癫痫发作。酒精可以影响癫痫患者体内的抗癫痫

药物浓度从而诱发癫痫发作,长期饮酒者急性戒断后由于体内神经递质及离子通道等变化也可出现癫痫发作。

1 酒精诱发的癫痫发作增加和猝死

1.1 流行病学

酒精是癫痫发作的常见诱发因素,癫痫患者饮酒会增加癫痫复发的风险^[3]。同时,有学者认为饮

收稿日期: 2015-09-15; 修回日期: 2015-11-18

作者简介: 郭毅(1986-),男,在读研究生,主要从事癫痫研究。

通讯作者: 孙红斌(1960-),男,教授,硕士生导师,主要从事癫痫的临床和基础研究。E-mail: 419535941@qq.com。

酒也会增加癫痫患者发生癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 的风险,Scorzai 等^[4]的动物实验发现,癫痫小鼠加用酒精喂养 30 d,其发作频率较对照组明显增加,同时发现癫痫小鼠死亡率增加;其团队最近的研究进一步证实了饮酒会增加癫痫患者发生 SUDEP 的风险^[5]。癫痫患者就诊时常常被告知避免饮酒,但随着社会发展、人民生活水平提高、各民族及地区饮食文化差异和社交活动增多,癫痫患者也不可避免地需要面对饮酒,中国西部的一项调查研究显示,96% 的成年癫痫患者诊断后仍有饮酒习惯^[6],但目前仍缺乏关于癫痫患者饮酒情况的流行病学数据。

1.2 临床特点

目前认为小剂量饮酒(< 25 g/d) 不会明显增加癫痫复发的风险,但中-大剂量饮酒(≥ 25 g/d) 会明显增加癫痫复发的风险,在末次饮酒后 7 ~ 48 h 是癫痫复发的高峰期^[7],如果伴有睡眠剥夺和漏服药物将进一步增加癫痫复发风险。

1.3 发病机制

目前认为酒精诱发的癫痫复发主要是通过影响抗癫痫药物浓度,大多数抗癫痫药物和酒精一样是经过肝脏代谢,饮酒会干扰抗癫痫药物的代谢。酒精作为一种肝酶诱导剂,会明显增加微粒体的细胞色素酶系的活性,这不仅会加快其本身的代谢,也会加快抗癫痫药物本身的代谢,并且这种诱导作用在停止饮酒后 1 ~ 2 月仍然存在,因此,经过肝脏代谢的传统抗癫痫药物如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠的血药浓度会低于预期^[8,9],而酒精对于新型抗癫痫药物的影响尚缺乏临床研究。同时饮酒会增加一系列心脏功能障碍的风险,如心律失常和心肌梗死,而心脏功能障碍是 SUDEP 的一个重要机制^[10]。

1.4 治疗及预防

癫痫患者服药期间小剂量饮酒不需要调整药物用量,但若出现癫痫发作,仍需查血药浓度。对于长期中-大量饮酒者应适当增加抗癫痫药物用量^[11],必要时可更换为新型抗癫痫药物,并且应逐渐减少饮酒量。调整药物和减少饮酒量期间应动态监测血药浓度,防止出现药物过量。

2 酒精戒断后癫痫发作

2.1 流行病学

酒精戒断后癫痫发作在西方国家多见,近年

来,我国也有逐渐增加趋势,但国内目前仍缺乏相关流行病学数据。部分调查显示酒精戒断过程中约 1/3 的酒精依赖者会出现癫痫发作,酒精依赖者中癫痫的患病率约为 6.6% ~ 10.6%^[12],是普通人群患病率的 10 ~ 20 倍。国内的一项对于西藏地区的调查显示,在确诊的癫痫患者中约 14% 为与酒精戒断相关^[6]。

2.2 临床特点

2.2.1 临床表现 酒精戒断后癫痫发作在各年龄段均可发生,但多见于男性,临床表现主要以强直-阵挛发作为主,多为单次发作,部分可反复发作甚至出现癫痫持续状态,戒断的次数越多出现癫痫持续状态的可能性越大。癫痫发作在酒精戒断后 48 h 内为高峰期,且酒精戒断后癫痫的发生与饮酒量、饮酒时间、酒精戒断速度密切相关。Leone 等^[13]一项多中心研究显示,当每日饮酒量大于 50 g 时会明显增加首次癫痫发作的风险。Samokhvalov 等^[14]的一项 Meta 分析中也证实长期饮酒者癫痫发生的风险增加,并与饮酒量成正相关,大剂量饮酒时明显增加,同时认为酒精戒断速度越快,癫痫发作的风险越高。

2.2.2 辅助检查 脑电图可有助于酒精戒断后癫痫的发作的诊断,其检出的阳性率高且与病情严重程度相关。Prior 等^[15]调查了 191 例戒断后癫痫发作患者,其阳性率高达 90%。国内关建军等^[16]报道 1000 例慢性酒精中毒患者,EEG 异常率为 71%。脑电图主要表现为弥漫性慢波、波形杂乱、波幅降低,其中饮酒时间越长、饮酒量越多者脑电图异常率越高,脑电图弥漫性改变与酒精中毒时弥漫性大脑皮质损害相符合。对于癫痫发作频繁者,视频脑电图监测可提高其检出阳性率。慢性酒精中毒患者头部 CT 检查主要表现为脑白质脱髓鞘改变、脑萎缩,弥漫性脑萎缩和局部萎缩均可见^[17],部分患者可见颅内血肿,可能与长期饮酒影响凝血功能及外伤有关。一项对慢性酒精中毒合并癫痫发作的患者行头部 CT 检查发现,约 80% 的患者出现了不同程度的脑萎缩^[18]。其他检查如心电图也会出现相应变化。据统计,63% 的患者表现为 QT 间期延长(男性 > 440 ms,女性 > 460 ms),10% 出现快速性心律失常,4% 为尖端扭转型室速^[19],因此,应避免应用使 QT 间期延长及容易导致心律失常的药物。治疗酒精戒断后癫痫,如卡马西平、苯妥英钠^[20,21],拉莫三嗪是否会导致 QT 间期延长目前仍有争论^[22,23]。

2.3 发病机制

酒精戒断后癫痫的发病机制目前尚不明确,下列因素目前认为可能相关。

2.3.1 离子通道 部分学者认为酒精戒断后癫痫发作可能是酒精戒断后钙离子通道发生改变所致,N' Gouemo 等^[24]发现酒精戒断后大鼠下丘 L 型 CaV 1.3 通道的上调,在酒精戒断后 24 h 达到高峰,48 h 后逐渐降至基线水平。Riegle 等^[25]也在动物实验中证实下丘脑 L 型钙通道 CaV 3.2 与酒精戒断后癫痫发生密切相关。

2.3.2 递质失衡 慢性酒精戒断后癫痫发作可能为酒精对中枢神经系统的直接作用,使兴奋性和抑制性递质失衡,从而诱发或产生癫痫发作。谷氨酸为一种主要的兴奋性神经递质,长期饮酒可抑制谷氨酸的释放,当急性戒酒后酒精对谷氨酸的抑制作用减弱,谷氨酸功能亢进,大量的钠离子、钙离子内流,钾离子外流,去极化电位产生,从而出现癫痫发作。酒精戒断后癫痫发生与 γ -氨基丁酸(GABA)也有一定关系^[26]。戒酒后脑内 γ -氨基丁酸抑制效应会明显降低,与其受体的亲和力也会下降,钠、钾、镁离子对细胞膜的通透性增加,钠泵功能失调,引起钠离子内流,此时易引起去极化,神经兴奋性增高,阈值降低,引起癫痫发作。

2.3.3 酒精的神经毒性作用 酒精的神经毒性作用可直接损害大脑皮质和皮质下区,使脑细胞脱水、变性、坏死、缺失,导致神经细胞萎缩。Bleich 等^[27]对 52 例长期酗酒者通过磁共振测量其海马体积,发现酗酒者海马体积明显小于对照组。Bonthius 等^[28]在动物实验中也得到了证实,长期暴露于酒精的大鼠自发性癫痫发生概率增加,而且海马 CA1 锥体细胞明显减少。Scorza 等^[29]也在随后的动物实验中再次证实酒精戒断后癫痫小鼠的海马区萎缩。

2.3.4 维生素缺乏 长期饮酒者会造成体内维生素 B1 缺乏,维生素 B1 缺乏使转酮酶、丙酮酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶的活性下降,使类脂和蛋白质合成减少,三羧酸代谢循环发生障碍,从而导致细胞内环境紊乱,脑细胞代谢障碍,从而导致癫痫发作。

2.4 治疗及预后

酒精戒断后癫痫发作的治疗目标是:①控制癫痫发作;②不增加其他酒精戒断症状的风险;③劝导患者勿长期戒酒。在酒精戒断后出现单次癫痫发作,可暂时不给予抗癫痫治疗,但应密切监测脑

电图变化并缓慢戒酒;当出现多次非诱发性发作且明确证实与酒精戒断相关时,应积极给予抗癫痫治疗,同时警惕因癫痫发作而导致意外伤害,抗癫痫药物首选苯二氮卓类药物(如地西泮)^[30]。近期部分研究证实新型抗癫痫药物也可获得较好疗效(如左乙拉西坦和托吡酯)^[31]。如果癫痫发作不能确定由于酒精戒断所致时,也应给予长期抗癫痫治疗,同时积极查找病因,传统抗癫痫药物(如卡马西平和丙戊酸)因为潜在的肝脏损害不推荐用于该类患者,新型抗癫痫药物如左乙拉西坦、拉莫三嗪和托吡酯因为其良好的安全性及稳定的药物代谢动力学而作为首选。另外,长期饮酒的患者常会出现低镁、低钾等电解质紊乱及维生素缺乏,这些均可影响酒精戒断癫痫发作的预后,应根据患者实际情况维持电解质平衡及补充维生素 B1^[32]。酒精戒断后癫痫与酒精的戒断速度相关,因此,对于长期大量饮酒患者应逐渐缓慢戒酒,同时加强监护,避免低血糖性抽搐及其他意外伤害。

制定合理戒酒方案及适时抗癫痫药物治疗能使绝大多数酒精戒断后癫痫发作得到良好控制^[33],如出现反复戒酒失败或戒酒后再次酒精依赖,该类患者在酒精戒断时出现癫痫持续状态的风险明显增高,加之酒精对其他器官功能的损害,酒精戒断后癫痫持续状态患者死亡率明显高于其他人群。

2.5 预防

酒精戒断后癫痫的预防应从源头做起,对于慢性饮酒者应选择当地精神卫生中心完善电解质、肝肾功能后制定科学、合理的戒酒方案,在戒酒期间加强监护,避免低血糖昏迷及头部外伤等,必要时可给予药物替代戒酒。当出现癫痫发作时应积极就诊于神经内科,明确是否为酒精戒断引起,并完善脑电图检查给予合理的抗癫痫药物治疗。

3 小结

综上所述,酒精相关性癫痫发作普遍存在,酒精可以通过降低血清抗癫痫药物浓度而导致癫痫复发,同时酒精戒断后引起脑内神经递质及离子通道等改变出现癫痫发作。酒精相关性癫痫发作重在早期预防,加强癫痫患者长期管理及教育可以减少酒精诱发的癫痫发作,而制定科学、合理的戒酒方案可以有效的避免酒精戒断后癫痫的发生。

参 考 文 献

- [1] Tang YL, Xiang XJ, Wang XY, et al. Alcohol and alcohol-

- related harm in China: Policy Changes Needed. *Bull World Health Organ*, 2013, 91(4): 270-276.
- [2] Cheng HG, Deng F, Xiong W, et al. Prevalence of alcohol use disorders in mainland China: a systematic review. *Addiction*, 2015, 110(5): 761-774.
- [3] Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 4): 48-57.
- [4] Scorza CA, Cysneiros RM, Arida RM, et al. Alcohol consumption and sudden unexpected death in epilepsy: experimental approach. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(4): 1003-1006.
- [5] Scorza FA, Cavalheiro E, Scorza CA, et al. "I'm afraid I have bad news for you ...". Alcohol contributes to the occurrence of sudden unexpected death in epilepsy and years lost. *Epilepsy Behav*, 2014, 36: 131-132.
- [6] Zhao YH, Zhang Q, Long N, et al. Prevalence of epilepsy and alcohol-related risk in Zayul County, Tibet Autonomous Region in China: an initial survey. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(4): 635-638.
- [7] Hauser WA, Ng SK, Brust JC. Alcohol, seizures, and epilepsy. *Epilepsia*, 1988, 29(Suppl 2): S66-S78.
- [8] Xiong H, Wang W, Ye Y, et al. Relationship among ALDH2 gene polymorphism, alcohol metabolism and acetaldehyde level in peripheral blood. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 2014, 30(1): 31-35.
- [9] Kim KY, Roh JH, Lee SH, et al. Effects of ethanol and phenobarbital on hemoglobin adducts formation in rats exposed to benzidine and Direct Black 38. *Ind Health*, 2009, 47(4): 383-392.
- [10] Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, et al. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 5(3): 363-370.
- [11] Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(10): 1266-1272.
- [12] Lutz UC, Batra A. Diagnostics and therapy of alcohol withdrawal syndrome: focus on delirium tremens and withdrawal seizure. *Psychiatr Prax*, 2010, 37(6): 271-278.
- [13] Leone M, Bottacchi E, Beghi E. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. ALC. E. (Alcohol and Epilepsy) Study Group. *Neurology*, 1997, 48(3): 614-620.
- [14] Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1177-1184.
- [15] Prior PL, Galduróz JC. Glutamatergic hyperfunctioning during alcohol withdrawal syndrome: therapeutic perspective with zinc and magnesium. *Med Hypotheses*, 2011, 77(3): 368-370.
- [16] 关建军, 杨军. 1000 例慢性酒精中毒患者临床资料及脑电图分析. *中国药物滥用防治杂志*, 2012, 18(1): 23-25.
- [17] Meyer-Wahl JG, Braun J. Epileptic seizures and cerebral atrophy in alcoholics. *J Neurol*, 1982, 22(8): 17-32.
- [18] 关建军, 杨军. 慢性酒精中毒伴癫痫发作 150 例分析. *中国药物滥用防治杂志*, 2012, 18(2): 92-93.
- [19] Cuculi F, Kobza R, Ehmann T, et al. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136(13): 223-227.
- [20] Yager N, Wang K, Keshwani N, et al. Phenytoin as an effective treatment for polymorphic ventricular tachycardia due to QT prolongation in a patient with multiple drug intolerances. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015.
- [21] Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*, 2003, 57: 69-75.
- [22] Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 421-426.
- [23] Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 135-140.
- [24] N'Gouemo P, Akinfiresoye LR, Allard JS, et al. Alcohol Withdrawal-Induced Seizure Susceptibility is Associated with an Upregulation of CaV1.3 Channels in the Rat Inferior Colliculus. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(7): 123.
- [25] Riegle MA, Masicampo ML, Caulder EH, et al. Ethosuximide reduces electrographical and behavioral correlates of alcohol withdrawal seizure in DBA/2J mice. *Alcohol*, 2014, 48(5): 445-453.
- [26] Addolorato G, Leggio L, Hop FW, et al. Therapeutic Strategies for Alcohol and Drug Addiction: Focus on GABA, Ion Channels and Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(1): 163-177.
- [27] Bleich S, Sperling W, Degner D, et al. Lack of association between hippocampal volume reduction and first-onset alcohol withdrawal seizure. A volumetric MRI study. *Alcohol*, 2003, 38(1): 40-44.
- [28] Bonthuis DJ, Woodhouse J, Bonthuis NE, et al. Reduced seizure threshold and hippocampal cell loss in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(1): 70-82.
- [29] Scorza FA, Arida RM, Cysneiros RM, et al. The effects of alcohol intake and withdrawal on the seizures frequency and hippocampal morphology in rats with epilepsy. *Neurosci Res*,

2003, 47(3): 323-328.

- [30] Sohraby R, Attridge RL, Hughes DW. Use of propofol-containing versus benzodiazepine regimens for alcohol withdrawal requiring mechanical ventilation. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(4): 456-461.
- [31] Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, et al. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol*,

2015, 35(1): 34-42.

- [32] Lutz UC, Batra A. Diagnostics and therapy of alcohol withdrawal syndrome: focus on delirium tremens and withdrawal seizure. *Psychiatr Prax*, 2010, 37(6): 271-278.
- [33] Yanta JH, Swartzentruber GS, Pizon AF, et al. Alcohol Withdrawal Syndrome: Improving Outcomes Through Early Identification And Aggressive Treatment Strategies. *Emerg Med Pract*, 2015, 17(6): 1-20.

新型口服抗凝药预防非瓣膜性房颤发生脑卒中的研究进展

张静, 焦文文 综述 江文 审校

第四军医大学西京医院神经内科 陕西省西安市 710032

摘要: 缺血性脑卒中是房颤最严重的并发症, 国内外指南均推荐非瓣膜性房颤患者口服抗凝药来预防脑卒中的发生。华法林是预防非瓣膜性房颤患者脑卒中最有效的药物, 但因其的众多缺点限制了广泛应用。目前很多临床试验表明新型口服抗凝药物(达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班等)克服了华法林的缺点, 并有很好的预防效果。但是因其增加了房颤患者胃肠出血风险、需要根据肾功能调整药量、无有效的拮抗剂、价格昂贵等原因并未广泛应用于临床。

关键词: 非瓣膜性房颤; 脑卒中; 华法林; 新型口服抗凝药

非瓣膜性房颤是指除了风湿性二尖瓣狭窄和人工心脏瓣膜置换以及二尖瓣成形术的其它疾病引起的房颤, 约占全部房颤的 70%。非瓣膜性房颤的患病率随年龄的增加而增加^[1], 它是缺血性脑卒中的重要独立危险因素, 可使脑卒中的发生率增加 50%^[2]。房颤相关的脑卒中往往会产生严重的神经功能障碍, 而且早期复发率高, 复发后患者的死亡率也会大大升高^[3]。所以对于非瓣膜性房颤患者而言, 预防脑卒中的发生显得尤为重要, 口服抗凝药是预防非瓣膜性房颤发生脑卒中最有效的方法, 包括华法林和新型抗凝药, 本文着重就新型口服抗凝药预防非瓣膜性房颤发生脑卒中的研究进展作一综述。

1 非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的风险评估及其抗凝药物的使用

2014 年美国心脏病协会(American Heart Associ-

ation, AHA) 和美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC) 房颤患者管理指南^[4]中推荐使用 CHA₂DS₂-VASc 评分系统来预测非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的风险。CHA₂DS₂-VASc 评分系统总分为 9 分, 其内容包括: 充血性心力衰竭、高血压各 1 分; 年龄 ≥ 75 岁 2 分; 2 型糖尿病 1 分; 先前卒中史或者 TIA 史或系统性栓塞史 2 分; 血管疾病 1 分; 年龄在 65 ~ 74 岁之间 1 分; 女性 1 分。根据 2014 年 AHA/ACC 房颤患者管理指南^[4], CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 分时推荐口服抗凝药预防脑卒中的发生, 抗凝药可选择华法林[国际标准化比值(international normalized ratio, INR)控制在 2.0 ~ 3.0 之间]或新型抗凝药(达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班)。

2 华法林在预防非瓣膜性房颤发生脑卒中中的不足

维生素 K 拮抗剂华法林是目前房颤患者脑卒

基金项目: 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2013KTZB03-02-02)

收稿日期: 2015-09-07; 修回日期: 2015-11-11

作者简介: 张静(1989-), 女, 硕士研究生在读, 主要从事脑血管疾病研究。

通讯作者: 江文(1969-), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事癫痫及重症脑血管疾病研究。E-mail: jiangwen@fmmu.edu.cn。