

一、前言：

Rudolf Virchow (A.C. 1821-1902)建立血栓之產生，是由於三個成份包括血液成份、內皮細胞功能和血流速度相互之間狀態失去平衡所致。在血液和內皮細胞中，已經陸續找出一些蛋白、抗體或氨基酸等，可以經由不同途徑去影響Virchow triad之平衡，進而產生血栓。亦由於這些凝血物質被發現，開啓研究血管硬化和血栓形成新的方向。

二、流行病學：

相較於高血壓、高血脂等心臟血管危險因子，凝血疾病在腦中風中有關研究，非常有限，尤其是凝血疾病之發生率有種族上差異，對於亞洲人包括臺灣之資料，屈指可數。另外，凝血疾病在腦中風長期被忽略原因有：(1)被認為在低血流速血管如靜脈，才會致病；(2)檢驗費用單價昂貴，較少研究將凝血系統有關因子和蛋白作常規檢查；(3)濃度和活性變化很快或大；(4)常常在其他內科疾病中出現，卻鮮少提及異常時與血管阻塞之關係。針對凝血疾病與腦中風之關係，所能參考之流行病學數據不多。

1. 蛋白C: 以往臨床報告發生率為0 - 8.2 %左右，有研究指稱蛋白C缺乏較常在年青人或不明原因性之腦中風出現。其致病危險率亦大不相同，從0.7至4.1倍。諸如研究對象之選擇、性別、年齡、合併疾病等皆可以影響結果。至於種族之影響很少被討論。這些研究主要是北美洲，歐洲及墨西哥等地區之報告，而在亞洲卻鮮少報告。臺灣(高雄)曾報告為13.5 %，而對照健康組則只有3.0 %。其危險率為5.29，而高血壓，糖尿病，年齡及性別並無任何影響。
2. 蛋白S: 以往臨床報告發生率為0 - 21.2 %左右，有研究指稱蛋白S缺乏較常在年青人或不明原因性之腦中風出現。其致病危險率亦大不相同，從0.9至6.3倍。同樣研究皆集中在北美洲，歐洲及墨西哥等地區，而在亞洲卻鮮少報告。臺灣(高雄)曾報告為21.1 %，而對照健康組，則只有8.57%。其危險率為2.86，而高血壓，糖尿病，年齡無任何影響。但蛋白S缺乏較常在年齡輕者出現。
3. 抗凝血酶III: 雖然它在週邊或空器官靜脈栓塞中，其缺乏扮演重要之角色，但在腦中風病患羣中，仍很少被提及，只在腦靜脈栓塞和年青人族羣中較常討論。其缺乏在腦缺血性中風為0 - 5.2%。一般來說，它在腦中風裡並沒有佔據顯示地位。
4. 抗心臟脂抗體：它是抗磷脂抗體其中一種研究較清楚之抗體，認為是心臟脂與乙二型醣蛋白結合後曝露出新抗原標記後，活化白血球所產生。關於抗心臟脂抗體在腦缺血性中風之機轉，可能作用在內皮細胞、血小板、白血球和血液中與凝血和溶血有相關之蛋白，終致產生凝血傾向。但是其真正重要性，正反雙方皆有很強之流行病學數據支持。依據西方國家研究，其盛行率在腦缺血性中風病人為1至34%，而在正常人則為0至12%。至於是否抗體不同類型與腦中風有相關性，亦眾說紛紜，較普遍認為IgG與血栓產生較有關。IgG-抗心臟脂抗體之盛行率約為1至25.3%。在亞洲，其盛行率在日本為9.5%、阿拉伯為16.4%、印度為23%、臺灣(臺中)為2.4%。
5. 紅斑性抗凝血因子：它亦是抗磷脂抗體家族中一個重要成員，目前認為是原凝血酶結構中改變曝露出新抗原標記後，活化白血球所產生。關於紅斑性抗凝血因子在腦缺血性中風之機轉，了解為作用在內皮細胞、血小板、白血球和血液中與凝血和溶血有相關之蛋白，終致產生凝血傾向。另外一個特點為它可以結合並破壞原凝血酶，令凝血系統無法進行，終致出血傾向，稱為紅斑性抗凝血因子-原凝血酶症候羣。這在抗心臟脂抗體病患中並未出現。
6. 抗乙二型醣蛋白抗體：它也是抗磷脂抗體家族中一個常見成員，目前認為是乙二型醣蛋白本身改變或與心臟脂結合後曝露出新抗原標記後，活化白血球所產生。關於抗乙二型醣蛋白抗體在腦缺血性中風之機轉，為作用在內皮細胞、血小板、白血球和血液中與凝血和溶血有相關之蛋白，終致產生凝血傾向。它也會合併腦出血，但卻不會干擾原凝血酶或凝血系統，可能是傷害細端動脈所致。其盛行率在紅斑性狼瘡病患羣中達20%，但在非紅斑性狼瘡病患羣中為4.8至24%。臺灣(高雄)醫院調查為14.4%。其危險率在腦缺血性中風為14.4，而在週邊動脈血管阻塞為8.8。
7. 癌症合併腦缺血性中風：血管阻塞在癌症中並非少見，而腦部為其一個重要的終極目標。癌症引起血管阻塞之機轉並不複雜但非常繁多，癌症本身和治療過程皆會增加凝血傾向和血栓產生之危險。腺癌、淋巴瘤為最常見之癌症。機轉包括增加凝血酶、第十凝血因子、血小板凝集、白血球表面對原凝血因子之結合、纖維蛋白原、von Willebrand 因子、漿素抑制因子、活化抗磷脂抗體等；或減少蛋白C、蛋白S等。另外在癌症治療期間，抗癌藥物、處理、血管內插管物、感染等亦增加血栓產生之機會。
8. 懷孕：在懷孕至產後六週內，發生腦中風之機率為每十萬位有2.3至26位，視研究機構性質而異。如果細分是在懷孕期間為0.7位，而在產後為8.7位。懷孕本身就代表凝血和溶血系統平衡之改變，

但重要性並非清楚，至少在發生腦缺血性中風之病患中，曾找到蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III缺乏。子癲癇是最常見的原因。

三、凝血蛋白缺乏之診斷標準

1. 蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III: 國際上將這三項血液蛋白之缺乏分為二種：第一種為活性及量皆下降；第二種為活性下降但量正常。由於它們屬於昂貴檢查，而且並無法完全確定其在腦中風病患群中其發生率，所以若果列為常規檢查，對醫療成本將會是極大負擔。因此，在仍然未建立在本國準則的時期，可以參考國外之經驗。一般在下列情形下予以檢查：(1)連續發生動或靜脈栓塞在不尋常位置；(2)有家族史；(3)無任何原因之血管栓塞；(4)年青人發生血管栓塞而無明顯相關原因。一般其活性在70%以上。
2. 抗心臟脂抗體、紅斑性抗凝血因子、抗乙二型糖蛋白抗體：同樣它們也屬於昂貴檢查，而且並無法完全確定其在腦中風病患群中重要性，特別是指非紅斑性狼瘡或抗磷脂抗體症候羣之病患羣。所以若果列為常規檢查，對醫療成本將會是極大負擔。參考國外之經驗。一般在下列情形下予以檢查：(1)連續發生動或靜脈栓塞在不尋常位置；(2)有家族史；(3)無任何原因之血管栓塞；(4)年青人發生血管栓塞而無明顯相關原因；(5)有免疫系統疾病懷疑者；(6)有發生抗磷脂抗體症候羣懷疑者。其正常值必須參考每家醫院或檢驗中心標準。

四、治療原則

目前並沒有強力實證醫學支持特定治療方法。其一般處理原則與非凝血疾病導致腦缺血性中風並沒有抵觸，但建議必須找出其他合併之次發性疾病一同處理。

4-1蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III

在靜脈血管阻塞較普遍，而在動脈血管阻塞較少提及，所以關於其缺乏症合併血管阻塞，幾乎多集中在週邊靜脈阻塞病患羣中，對於動脈血管阻塞病患羣，特別是腦缺血中風病患，證據十分薄弱，甚至可以說缺乏。另外，它們的缺乏症應該同時考慮其他合併疾病，再綜合評估其治療計劃。同時，應與血液科醫師或血栓專家合作釐定計劃。

4-1-1 急性期：由於檢驗費用昂貴，因此急性病人很少在抵院時立即接受凝血功能檢查，並馬上知道答案。就算已有先前病史，亦並非代表是當次腦缺血性中風必有關連。除了在週邊靜脈阻塞時，可以使用干素作治療外，對於腦缺血性中風，完全沒有任何文獻紀錄，可以供作參考蛋白C、蛋白S或抗凝血酶III缺乏之病人在急性期時，施與抗凝血劑作治療之效果。有二個情形例外：(一)當是腦靜脈栓塞時；(二)由於它們容易產生週邊靜脈阻塞，而在中風急性期時由於活動下降，可能更容易發生靜脈阻塞之風險，在此情況下可以使用干素作預防，但並非治療中風。

4-1-2 預防中風復發：對於若果病患已發生多次腦缺血性中風，可以參考多次動脈阻塞情形在阿士匹靈或其他抗血小板劑後，仍無法制止血栓產生時使用，特別是合併心肌栓塞或心房細動(grade A)，可使用口服warfarin 並維持INR在2.5(2.0-3.0)。但在週邊動脈阻塞則仍多考慮(grade C)。若果仍然無效時，可以增加warfarin劑量並提升INR至3.5(3.0-4.0)、合併阿士匹靈(75 mg/day)或二者併用(Level III, grade C)。關於治療時間之長短，多建議長時間治療。但是必須考慮所帶來之出血副作用。

4-1-3 預防治療：視情況而定。若果只是單純事件，可用warfarin作治療3至6個月，之後在遇到容易產生血栓狀況時包括懷孕、產後、外傷、手術或內科疾病時再作短期預防。

4-2抗磷脂抗體症候羣(抗心臟脂抗體、紅斑性抗凝血因子、抗乙二型糖蛋白抗體)：

4-2-1 急性期：若果只是單純的血栓產生和血管阻塞，則可比照一般處理，在沒有任何禁忌症下，使用抗凝血藥物，尤其是腦靜脈栓塞(Level V, grade C)。但是在catastrophic抗磷脂抗體症候羣時，由於致病機轉和影響是多方面和層次，同時其病理變化包涵自體抗體異常上升和凝血傾向增加，因此在治療時就需要多種方法合併使用。抗凝血劑使用外，視情況需要可加上免疫抑制劑或血漿清洗術。至於抗血小板劑、IVIG或血栓溶解劑之功效並不清楚。

4-2-2 預防中風復發：阿士匹靈單獨使用無法有效降低血栓再發生，但至少有三個研究指出服用抗凝血藥物Warfarin卻能夠有效降低血栓再發生率，建議INR至少在2.0或以上才有顯著效果(Level III, grade C)。在使用時必須注意三個事項：(一)由於在治療開始六個月內若停用，70%病人會有血栓再發生。因此必須使用足夠藥量和充份時間；(二)對於INR要維持在2.0-2.9或3.0以上仍沒有定論，但是更高之INR容易出現出

血併發症，同時INR2.0-2.9之效果亦不錯；(三)在測定INR時必須注意這些抗體可能會干擾試劑而出現錯誤結果。至於warfarin合併阿士匹靈同時使用之效果，尚無大型研究結果證明較優於warfarin單獨使用。另外，若果只是為了血栓之預防，較不建議使用類固醇、抗免疫製劑或血漿交換作治療。

在紅斑性狼瘡或抗磷脂抗體症候羣病患羣中，最常出現之合併症。如是則影響使用抗凝血劑在急性期或預防中風復發之使用。根據研究指出，血小板過低症至50,000細胞/cmm其實並沒有對紅斑性狼瘡或抗磷脂抗體症候羣病患羣之血栓再發生有任何幫忙，即是在此血小板濃度下，這類抗體仍然構成凝血威脅。因此，除非在血小板值少於此數值下，否則抗凝血治療仍然有其必要性，當然臨床審慎評估和病人教育是非常重要的。

4-2-3 預防治療：阿士匹靈能保護女性血栓產生和胎兒流失，但對男性之深層靜脈或肺血栓無效。Hydroxychloroquine可以降低紅斑性狼瘡或抗磷脂抗體症候羣血栓產生之機會。

4-3 癌症合併腦缺血性中風：雖然癌症在不同時期和治療過程中亦會增加腦中風危險，但是由於血液中凝血和溶血系統並非只有其中一、二項變化而是更複雜之改變，只利用簡單之數據結果作評估是比較危險之做法。基本上，關於癌症病患若果發生腦缺血性中風，其處理與其他原因者並無二致，只是必須注意其他合併疾病。有二點作參考：

1. 在第四期乳癌病患在接受化學療法時，可以使用warfarin維持INR在1.6(1.3至1.9)作預防栓塞產生(Level Ib, grade A)，但所指是動脈系統，並非單獨指腦部。
2. 雖然並無正式文獻提及關於癌症與腦缺血性中風是否應作長期抗凝血預防，但是由於癌症常合併凝血傾向，特別是血流速較低之靜脈系統容易受影響，所以通常以凝血疾病或抗磷脂抗體症候羣病患同樣考量。在週邊靜脈系統阻塞之病患，若使用warfarin維持INR1.5至2.0可以有效減少64%發生(Ridker et al, 2003)，因此建議使用抗凝血劑作預防至少六個月、或所有抗癌治療已完成並證明無殘餘癌(Deitcher SR, 2003)。但對腦靜脈是否有同樣結果目前並沒有證據。

4-4 懷孕合併腦缺血中風：在懷孕時必須考慮胎兒和母體之安全性。其處理必須考量其致病原因、合併疾病和身體狀況，同時應與產科醫師合作。以下是一些建議。

1. 婦女若有三次或以上非治療流產應接受抗磷脂抗體檢查。若果是在第一或二期懷孕時發生，應接受凝血系統功能檢查。如果曾有嚴重或多次子癲癇、子宮內生長緩遲或其他無法解釋之腹胎死，則建議二者皆檢查。
2. 孕婦合併抗磷脂抗體和二次以上早期流產、一次以上晚期流產、子癲癇、子宮內生長緩遲或其他無法解釋之腹胎死可在產前接受阿士匹靈加低量干素作預防。(Level Ib)。
3. 若果是methylenetetrahydrofolate reductase(C677T)之homozygote可提供葉酸。(Level II, grade C)。

中風治療與處理共識小組：

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，學會於民國91年1月26日舉行「中風治療與處理共識」會前會，確立共識之主題、研討會舉辦之原則與流程，並由胡漢華醫師任召集人，負責推動進行。

(一) 執筆共識小組成員：

執筆：陳偉熹

(二) 討論共識小組成員：

王寶玉、林瑞泰、林興中、周永強、胡漢華、柯德鑫、翁文章、許立奇、張谷州、陳昌明、陳偉熹、陸仁安、葉守正、傅維仁、趙雅琴、蔡世澤、劉祥仁、劉嘉為、盧玉強

(三) 會前會成員：

王寶玉、杜永光、李善敬、林子淦、邱浩彰、洪啟宗、胡漢華、柯德鑫、翁文章、陳志弘、張谷州、連立明、許立奇、許弘毅、陳偉熹、張智、陸仁安、黃啟訓、黃勝堅、黃瑞雄、傅維仁、趙雅琴、廖漢文、鄧木火、劉崇祥、鄭建興、劉祥仁、劉家壽、盧玉強、賴明亮、顏玉樹

誌謝：本次危險因子共識小組會議特邀新陳代謝科專家林興中醫師、蔡世澤醫師，以及血液科專家周永強醫師與會並惠予卓見。

定義

I. Level of Evidence:

Level I: Evidence provided by a prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment, in a representative population. The following are required:

- * Primary outcome(s) is/are clearly defined.
- * Exclusion/inclusion criteria are clearly defined.
- * Adequate accounting for drop outs and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
- * Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Ia: Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials.

Ib: Evidence obtained from at least one randomized controlled trial.

Level II: Evidence provided by a prospective, matched cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets all of the above OR a randomized controlled trial in a representative population that lacks one of the above criteria.

IIa: Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization.

IIb: Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.

Level III: Evidence provided by all other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, in which outcome assessment is independent of patient treatment.

Level IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.

II. Grade of Recommendation

Grade A. At least one convincing Class I study or at least two consistent, convincing Class II studies.

Grade B. At least one convincing Class II study or at least three convincing Class III studies.

Grade C. At least two convincing and consistent Class III studies.

參考文獻

1. Aich M, Borgel D, Gaussem P, et al. Protein C and protein S deficiencies. *Seminar in Hematology* 34:205-217, 1997.
2. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 31:3067-3078, 2000.
3. Chen WH. Anti-beta2-Glycoprotein I antibody and hypertension in cerebral ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 10:55-60, 2004.
4. Chen WH, Lan MY, Chang YY, et al. The prevalence of protein C, protein S, and antithrombin III deficiency in non-APS/SLE Chinese adults with noncardiac cerebral ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 9:155-162, 2003.
5. Chen WH, Kao YF, Lan MY, et al. A perturbation of antithrombin-III and protein C coupling associates with an increase of anti-beta2-glycoprotein I antibody in non-antiphospholipid antibody syndrome cerebral ischemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13:703-709, 2002.
6. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 33:1934-1942, 2002.
7. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Neurology* 59:13-22, 2002.
8. Deitcher SR. Cancer and Thrombosis: Mechanisms and Treatment. *Journal Thrombosis Thrombolysis* 16:21-31, 2003.

9. European Stroke Initiative (EUSI). Recommendations for stroke management. *Cerebrovas dis* 10S:1-34, 2000.
10. Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 114:524S-530S, 1998.
11. Greaves M, Preston F. Clinical and laboratory aspects of thrombophilis. *Recent advances in blood coagulation*, p.119-140. Churchill Livingstone, Edinburgh.
12. Haemostasis and Thrombosis Task Force for the British Committee for Standards in Heamatology.
13. Guidelines on oral anticoagulant: third edition. *British J Haematology* 101:374-387, 1998.
14. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 31:2948-2951, 2000.
Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syncrome. *New England J Med* 332:993-997, 1995.
15. Khamashta MA. Hughes syndrome. Springer, New York, 2002.
16. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 335:768– 774, 1996.
17. Neufeld EJ. Coagulation disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1998, Vol. 12, number 6.
18. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 348:1425–1434, 2003.
19. Stroke: Treatment, prevention and rehabilitation. *Cerebrovas dis* 10S:1-34, 2000.
20. Van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Seminar in Hematology*34:188-204, 1997.
21. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/index.htm> (Royals College of Physicians)
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=2907 (National guideline clearhouse)
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign64.pdf> (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)