



脑卒中：新理论与新实践

Stroke: New Theory and Practice

主编：王拥军 曾进胜 刘鸣 赵性泉

5



中国大百科全书出版社

脑卒中：新理论与新实践

Stroke: New Theory and Practice

5



主编：王拥军 曾进胜
刘 鸣 赵性泉

中国大百科全书出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑卒中：新理论与新实践. 5/王拥军等著. -北京：中国大百科全书出版社，2011.7

ISBN 978 - 7 - 5000 - 8593 - 5

I. ①脑… II. ①王… III. ①中风—研究 IV. ①R743.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 132623 号

策 划：安纽医学

Anynew
安 纽 医 学

责任编辑：李 文

特邀编辑：张卫国

责任校对：梁熾曦

责任印制：张新民

装帧设计：安纽医学

内文设计：蔡 蓉

中国大百科全书出版社出版发行

(北京阜成门北大街 17 号 邮政编码：100037 电话：010 - 88390732)

<http://www.ecph.com.cn>

北京佳信达欣艺术印刷有限公司印刷 新华书店经销

开本：787 毫米×1092 毫米 1/16 印张：9.5 字数：250 千字

2011 年 7 月第 1 版 2011 年 7 月第 1 次印刷

印数：1 - 6500 册

ISBN 978 - 7 - 5000 - 8593 - 5

定价：60.00 元

本书如有印装质量问题，可与出版社联系调换。

前 言

卒中是严重威胁人类健康的疾病。据2008年世界卫生组织公布的数据显示,卒中继缺血性心脏病之后成为第二大致死病因,每年造成570万例死亡,占全球所有死亡的9.7%。卒中死亡和当地经济收入相关,在高收入国家,卒中是第二位的死因(每年约80万例死亡),而在中等收入国家是第一位的死因(每年约350万例死亡),在低收入国家则是第五位的死因(每年约150万例死亡)。据估算,至2030年,年龄、性别调整后的卒中死亡率将会下降,但因人口老龄化影响,总卒中死亡人数预期会增加至750万例。

中国也是受脑血管病威胁较大的国家之一。2008年,卫生部公布了中国新的死因顺位,与之前的中国死因顺位不同,卒中(136.64/10万)首次超过恶性肿瘤(135.88/10万),成为中国第一死因。这一悄然的变化已经显示脑血管病的防控形势变得更为严峻。

与脑血管病流行病学趋势相对应,对脑血管病的研究也如火如荼地展开,新理论、新知识、新技术、新实践在不断产生。自2007年开始,中国大的医学中心开始合作,结合自己正在进行的脑血管病研究,每年出版一集《脑卒中:新理论与新实践》,力图阐明全球脑血管病的进展,又联系中国实际。从已经出版的四集来看,这套丛书对于临床医师认识脑血管病,加强医院间脑血管病研究的合作起到了良好的推动作用。这次出版的《脑卒中:新理论与新实践》第五集,是以前工作的延续,同时又赋予了新的研究成果和感知。希望对读者理解脑血管病新的理论知识和新的临床技术有一些帮助。

由于水平有限,书中难免有些谬误之处,望不吝指教。

王拥军

目 录

001	从卒中管理观念到卒中防治方案的优化	张茁
010	缺血性脑卒中分型	董立平
024	缺血性卒中病因分型的演变及TOAST分型相关研究	李晓蕾
034	洛杉矶院前卒中筛选量表及改良量表对院前卒中的判断	马刺芳, 王拥军
050	经胸壁与经食管超声心动图在心房颤动患者卒中预防的作用	赵芃, 曾进胜
063	IV型胶原蛋白 α_1 基因相关脑血管病的研究进展	高晗清, 王拥军
072	实验性自身免疫性神经炎的体液免疫研究进展	李楠, 张星虎
079	卒中后抑郁的临床研究进展	张彤, 王春雪, 梁德君, 等
102	卒中后抑郁的发病机制研究进展	侯晶晶, 张宁, 陈立云, 等
108	卒中后抑郁的磁共振影像学研究进展	侯晶晶, 张宁, 王春雪, 等
121	脑卒中与糖代谢异常	贾茜, 郑华光, 王春雪, 等
126	糖尿病与脑白质疏松	齐冬, 郑华光, 王春雪
132	颈动脉狭窄的手术及介入治疗的最新循证医学证据	杨杰, 刘鸣
138	高压氧通过线粒体对缺血缺氧性神经元凋亡的影响	李婕

从卒中管理观念到卒中防治方案的优化

张茁 首都医科大学附属北京安贞医院神经内科

一、卒中风险管理观念的转变

(三) 抗氧化逆转斑块

二、动脉粥样硬化斑块发生机制

三、卒中治疗方案优化

(一) 氧化应激与动脉粥样硬化

(一) 控制风险因素

(二) 氧化应激是临床事件中关联卒中的预测因子

(二) 加强疾病管理

卒中是一种高风险、高致残、高死亡的疾病,严重威胁着人类的健康。2010年美国公布的最新流行病学调查显示,美国每年大概有795 000人首发卒中,发生率为2.9%/年,其中缺血性卒中占87%,出血性卒中占10%^[1]。在中国,Sino-MONICA-北京计划对1994~2004年卒中发生率进行统计,卒中总发生率约6.7%/年,其中缺血性卒中发生率呈逐年上升趋势^[2]。卒中因高致残、高死亡给社会和家庭带来了沉重的负担,日益成为心脑血管疾病的研究热点。因此,重视和防治卒中的发生是医学工作者的当务之急。

一、卒中风险管理观念的转变

高血压、高血脂、糖尿病、肥胖、吸烟等是引发卒中发生的主要风险因素。2010年发表的Interstroke研究分析了吸烟、腰臀比、体力活动等多重风险因素,在所有卒中风险因素里,高血压人群归因危险度(population-attributable risks, PARs)最高,为34.6% (99%CI: 30.4~39.1)^[3];而且收缩压多次测量变异性以及最大收缩压与卒中发生风险密切相关^[4]。2011年,大量临床循证医学证据已证实控制风险因素在一级预防、二级预防中均可降低卒中发生风险^[3, 5-6]。

那么,控制风险因素是否就能减少卒中临床事件发生呢? Spence等^[7]对1686例动脉粥样硬化患者进行了5年随访研究,结果显示,尽管校正多重风险因素,但卒中、心肌梗死和心血管死亡发生风险仍有49.7%。这表明,校正风险因素并不能完全减少心脑血管事件的发生。

二、动脉粥样硬化斑块发生机制

进入2011年,动脉粥样硬化性疾病的病因尚不明确,其发病机制研究较为深入。一直以来,动脉粥样硬化形成以脂源性学说为主,而近年来提出的脂质氧化学说已对脂源性学说进行了深化和

完善。

(一) 氧化应激与动脉粥样硬化

1. 动脉粥样硬化的形成

1997年,著名的心血管专家彼得·里皮(Peter Libby)教授精辟地指出氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)在动脉粥样硬化斑块形成中的作用。天然低密度脂蛋白(LDL)与巨噬细胞的LDL受体结合速度慢,且存在负反馈调节;而ox-LDL不被LDL受体识别,却被巨噬细胞的清道夫受体CD36识别,并结合速度快,且不存在负反馈调节。由于ox-LDL不能被巨噬细胞清除,形成泡沫细胞,构成动脉粥样硬化斑块的核心。在整个动脉粥样硬化斑块形成过程中,ox-LDL还可损伤内皮细胞,激活抗凋亡信号途径,诱导产生炎症细胞因子,促进内皮细胞凝血激酶表达,平滑肌细胞增殖和巨噬细胞演变成泡沫细胞^[10-11]。

2002年,美国资深科学院院士Daniel Steinberg教授在《Natural Medicine》上发表专著,奠定了ox-LDL在动脉粥样硬化形成中的核心地位。

临床研究已经证实,动脉粥样硬化斑块中ox-LDL的浓度显著升高。Holvoet等^[12]研究(the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) 879例无冠心病患者,结果显示,动脉粥样硬化患者管腔狭窄>25%及踝臂指数(ABI,外周动脉粥样硬化指标)异常者,ox-LDL均显著增加($P<0.01$)。Nishi等^[13]采用免疫测定法检测44例颈内膜剥脱术患者斑块和血浆中ox-LDL的水平,结果显示,斑块中ox-LDL浓度是血浆中的70倍($11.9\pm 1.7\mu\text{g/L}$ vs $0.18\pm 0.01\mu\text{g/L}$ apoB, $P<0.0001$);并且ox-LDL在多巨噬细胞的斑块中浓度显著高于少巨噬细胞的斑块($0.20\pm 0.02\mu\text{g/L}$ vs $0.13\pm 0.01\mu\text{g/L}$ apoB, $P=0.02$)。这表明,ox-LDL在斑块形成中占据着重要的地位。

ox-LDL还与IMT和动脉粥样斑块发生率有密切关系。Rubba等^[14]发表了早期动脉粥样硬化与ox-LDL的关联;该研究纳入5000多例健康中年女性,结果显示,颈动脉斑块IMT>1.2 mm的ox-LDL抗体滴度比斑块IMT≤1.2 mm的明显升高(402U/L vs 276U/L ; $P=0.01$);而且多变量回归分析显示,校正年龄、吸烟、LDL血压、体质量指数(BMI)等风险因素后,颈动脉ox-LDL抗体滴度最高四分位组斑块发生风险是最低组的2.72倍(95%CI: 1.46~5.07; $P=0.002$)。2002年, Hulthe等^[15]对纳入的391例临床健康者做AIR研究,结果显示,ox-LDL与动脉IMT($r=0.11$, $P=0.03$)和斑块发生率($P=0.002$)有密切关系;而且ox-LDL最高三分位组斑块发生率是最低三分位的2.25倍(2.25; 95%CI: 1.00~5.09; $P=0.050$)。2005年Tsimikas等^[16]证明,在接受冠状动脉造影术的504例患者中,ox-LDL最高四分位组冠心病发生率是最低组的1.95倍(95%CI: 1.18~3.23; $P=0.009$);尤其在<60岁的患者,其ox-LDL最高四分位组冠心病发生率高,为3.12倍(95%CI: 1.50~6.48; $P<0.001$)。这表明,ox-LDL不仅在动脉粥样硬化斑块形成过程中发挥着

重要作用,还与IMT、斑块发生率和心脑血管病发生风险有密切关系。

2. 斑块破裂诱发血管事件

心脑血管事件的发生多数是由易损斑块破裂引起的,其中基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)在斑块破裂中的作用最为突出。MMP可促进单核细胞的募集,平滑肌细胞的迁移,更重要的是通过特异性结合细胞外基质而降解纤维帽,导致斑块破裂,引发临床缺血性事件发生。MMP主要受ox-LDL、白细胞介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的调控,且ox-LDL可促进IL-1、TNF- α 的分泌进而间接地促进MMP的活性,所以在MMP的调控中,氧化应激起到举足轻重的作用^[17-18]。研究发现,心脑血管患者易损斑块处MMP-9的水平明显升高($P=0.002$),而且与总斑块数有一定的相关性($r=0.231$, $P=0.002$),可作为斑块稳定性的一个评价指标^[19-21]。台湾一级卒中预防社区人群调查报告显示,血浆中MMP-3活性和总体水平与颈动脉斑块评分(carotid plaque score, PS)有显著的相关性($P<0.0001$);多项有序线性回归分析也说明,血浆MMP-3活性与PS相关($OR: 1.4$; $95\%CI: 1.1\sim 1.8$; $P=0.0038$),而不是与IMT相关^[22]。氧化应激通过促进MMP活性从而诱发斑块破裂,导致临床血管事件。

此外,氧化应激还可通过激活内质网应激信号转导途径,诱导巨噬细胞的凋亡,加速斑块的破裂^[23]。

(二) 氧化应激是临床事件中关联卒中的预测因子

氧化应激除了与心血管动脉粥样硬化形成密切相关外,其对心脑血管疾病风险的预测价值也逐渐受到人们关注。氧化应激标志物主要为髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、ox-LDL、脂蛋白相关的磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)等。

ox-LDL是反映动脉粥样硬化形成的一个较好指标。2005年,Meisinger等^[24]对346例无冠心病和糖尿病史的人群进行前瞻性病例对照研究,结果显示,血浆ox-LDL水平明显高于对照组(110 ± 32 vs 93 ± 28 U/L; $P\leq 0.001$),经校正吸烟、高血压、肥胖、教育等因素后,最高三分位ox-LDL引起心脑血管发生风险是最低三分位的4.25($95\%CI: 2.09\sim 8.63$; $P\leq 0.001$)倍,这提示与其他传统脂蛋白或风险因素预测心脑血管发生相比,ox-LDL是有望应用于卒中一级预防的一个很好的预测指标。Holvoet等^[25]对纳入的2713例有心脑血管风险因素的患者进行研究,结果显示,心脑血管风险因素高危者ox-LDL水平比低危者显著升高(1.50 ± 0.81 mg/dl vs 1.18 ± 0.61 mg/dl, $P<0.001$);经校正年龄、性别、种族、LDL-C、吸烟和C反应蛋白(CRP)等风险因素后,其最高四分位ox-LDL水平心脑血管病发生风险是最低ox-LDL的2.99倍($P<0.001$),而相应人群中LDL-C的心脑血管发生风险却仅为1.007($95\%CI: 1.004\sim 1.010$),这表明,高浓度的ox-LDL可作为健康人群心脑血管发生风险的预测指标。

此外, MPO和Lp-PLA2也是与动脉粥样硬化形成相关的氧化酶。Tang等^[26]对纳入的3733例患者(无卒中、心衰、心肌梗死史等)进行为期约7年的随访研究, 结果显示, 校正年龄、性别、收缩压、吸烟、LDL、任何亚临床心血管疾病等后, 最高四分位MPO水平表现心衰的高危险性($HR: 1.34; 95\%CI: 1.06 \sim 1.72; P=0.013$); 即使校正CRP和半胱氨酸蛋白酶抑制剂C后, 这种风险相关性更明显($HR: 1.46; 95\%CI: 1.08 \sim 1.97; P=0.02$)。这表明, MPO具有一定的心血管风险预测性。Tsimikas等^[27]观察了765例45~84岁患者10年间心脑血管病和非心脑血管病的发生率, 结果显示, 发生心脑血管病的患者Lp-PLA2活性水平较高(884 ± 196 vs $771 \pm 192 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.001$), 而且Lp-PLA2活性水平增加与心脑血管病发生显著相关($2.9, 95\%CI: 1.6 \sim 5.5; P < 0.001$), 提示Lp-PLA2可能作为心脑血管病的一个预测指标。Elkind等^[28]对纳入467例首发卒中患者的风险因素进行队列研究, 经校正年龄、种族、性别、冠心病史、糖尿病、高敏C反应蛋白(hs-CRP)等结果显示, 最高四分位Lp-PLA2比最低四分位可增加卒中复发风险(校正 $HR: 2.08; 95\%CI: 1.04 \sim 4.18$); 以及增加总卒中复发、心肌梗死和其他心血管死亡事件(校正 $HR: 1.86; 95\%CI: 1.01 \sim 3.42$), 提示Lp-PLA2是卒中二级预防的一个较好预测指标。研究结果表明, Lp-PLA2可作为心脑血管病预防监测的一个重要指标。

2010年, Strobel等^[29]对51项氧化标志物的研究进行分析, 研究结果显示, ox-LDL是一个较好的心脑血管病风险预测指标, 而MPO可能由于自身存在一些缺陷而限制了其预测价值。因此, ox-LDL和Lp-PLA2有可能成为将来临床预测心脑血管疾病风险的较好氧化指标。

(三) 抗氧化逆转斑块

既然氧化应激能促进动脉粥样硬化形成, 那么抗氧化治疗是否延缓动脉粥样硬化、逆转斑块呢? 在2008年, Ishigaki等^[30]发表了关于斑块逆转的动物实验, 结果证实, 降低ox-LDL水平可显著减少斑块进展($P < 0.05$), 这提示抑制氧化应激和降低ox-LDL可预防斑块损伤, 有效逆转斑块。2009年, Park等^[31]又通过巨噬细胞体外实验研究证实斑块逆转的途径, 其主要是通过ox-LDL介导的巨噬细胞CD36(B型清道夫受体)信号途径激活黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK), 同时抑制Src同源性2磷酸酶(Src homology 2-containing phosphotyrosine phosphatase, SHP-2)实现的。同年, Curtiss等^[32]发表文章深入探讨抗氧化治疗与斑块逆转的关系: ox-LDL和ROS抑制巨噬细胞迁移能力, 促进巨噬细胞在内膜下聚集和黏附, 导致斑块不断进展; 给予抗氧化治疗后, 细胞黏附被打破, 巨噬细胞恢复迁移能力, 离开内膜, 斑块得以逆转。斑块逆转理论为临床治疗提出新启示: 给予抗氧化治疗有望预防卒中发生风险, 逆转动脉粥样硬化所致缺血性心脑血管病患者的病程。

动脉粥样硬化是一个复杂的病理过程, 它主要是由脂质沉积和氧化应激共同作用形成的, 即

氧化脂质在巨噬细胞内大量沉积,促进斑块的形成,加速斑块的进展和破裂,最终导致卒中等严重的心脑血管事件。因此,调脂和抗氧化是抗动脉粥样硬化的基础治疗。抗氧化治疗可有效稳定、逆转斑块,这为临床治疗动脉粥样硬化提供了新的思路,同时优化了卒中风险的防治方案。

三、卒中治疗方案优化

为了逆转斑块、减少卒中及心脑血管死亡等主要血管临床事件发生,临床上应采取全方位、多靶点的干预治疗策略,即在控制风险因素基础上,还要针对动脉粥样硬化发病环节进行特异性治疗:积极调脂和拮抗氧化应激。

(一) 控制风险因素

控制风险因素已成为一级预防和二级预防的关键。Goldstein等^[6]具体阐明了卒中不可修正风险因素、较好修正风险因素及较差修正风险因素的治疗方法和意见;美国心脏病协会和美国中风协会提出中风防治指南,明确为患者推荐各种风险因素的治疗策略^[5]。此外,从2009年开始,卒中临床研究项目和资金投入力度较前3年均有所增加;而且卒中预防和警告的宣传组织团体也有所增加,达71%^[33]。因此,今后需进一步强化卒中风险因素控制的宣传和患者教育工作。

(二) 加强疾病管理

脂质沉积和氧化应激是动脉粥样硬化形成的两大基石。因此,除了控制风险因素外,积极调脂和抗氧化是治疗动脉粥样硬化、减少心脑血管临床事件的重要靶点。按照最新的药理学分类,抗动脉粥样硬化药主要分为3类:调脂药(如他汀类、贝特类等)、抗氧化药和内皮保护剂(如鱼油、硫酸软骨素等)。

1. 调脂

一些临床循证医学已证实,在一级预防和二级预防中,他汀类药物可减少卒中发生风险;而且他汀类具有长期安全性。鉴于此,中国缺血性卒中/短暂性脑缺血专家推荐他汀类可用于预防卒中风险^[34]。2010年,Massaro等^[35]研究的最新数据显示,他汀类药物可通过抑制环氧化酶-2(COX-2)和MMP-9的表达和活性来抑制血管生成和斑块破裂。这表明,他汀类在预防卒中和治疗心脑血管疾病中发挥着重要的作用。尽管如此,2008年Superko等^[36]经过缜密地分析后认为,单纯他汀类治疗强化治疗可降低LDL水平,减少心脑血管事件约为25%,但这意味着仍然有超过70%的患者将发生心脑血管事件。

2. 抗氧化

随着氧化应激促进动脉粥样硬化形成理论的进展,抗氧化治疗在动脉粥样硬化疾病中作用越来越引起医学工作者的关注。抗氧化剂根据来源不同分为天然抗氧化剂(如维生素C、维生素E、β

胡萝卜素等)和合成抗氧化剂(如普罗布考及其衍生物)。

天然抗氧化剂多富含于蔬菜、水果等食物中,获取方便、安全。动物和体外实验结果均显示,天然抗氧化剂可清除自由基,保护内皮细胞,抑制参与动脉粥样硬化的炎症因子;然而,大型RCT临床试验如HOPE、PPP、CLAS等研究均并未证实补充维生素E和 β 胡萝卜素可使心血管患者获益。2006年一项META分析也显示,维生素E和 β 胡萝卜素干预血管狭窄的相对风险为0.82(95%CI: 0.54~1.26; $P=0.37$),维生素B类为0.84(95%CI: 0.34~2.07; $P=0.98$),这表明天然抗氧化剂预防心血管无明显获益^[37]。

合成抗氧化剂的代表药是普罗布考(商品名“之乐”)。普罗布考具有2个抗氧化活性基团—酚羟基,与自由基结合后分子结构发生不可逆的断链反应,具有强抗氧化能力;同时含有14个结构完全对称的亲脂性甲基,不仅增强药物的脂溶性,而且增强其与脂蛋白的结合能力,抑制LDL的氧化修饰。这些结构决定普罗布考是一种组织型抗氧化剂,在组织中发挥强大的抗氧化作用。大量研究证明,普罗布考在治疗动脉粥样硬化性血管疾病中有显著临床疗效。

FAST研究将纳入的无症状高胆固醇血症患者随机分为饮食控制组、普伐他汀组和普罗布考组,结果显示,普罗布考较普伐他汀明显抑制IMT增厚($P<0.01$),且有效减少心脑血管事件发生率(2.4% vs 4.8%, $P<0.05$)^[38]。2008年日本一项长达15~20年随访的POSITIVE研究,它将纳入的410例确诊的家族性高胆固醇血症患者随机分为普罗布考组和对照组,结果显示普罗布考组显著降低高危人群心血管事件的发生率(64.3% vs 27%, $P=0.012$),且长期应用安全可靠^[39]。2008年,王劲松等^[40]发表的一项关于普罗布考的Meta分析显示,普罗布考可强效拮抗氧化应激,改善血管内皮舒张功能,抑制动脉粥样硬化进展,并降低介入术后再狭窄风险32%,减少缺血性心脑血管事件40%。这些结果均有力地证实,使用普罗布考使伴有高胆固醇血症等风险因素的缺血性脑血管病患者可显著获益,对治疗卒中也起到积极作用。

大量临床研究证实,联合抗氧化剂可强化对动脉粥样硬化的治疗。日本68届循环年会报道,与他汀类治疗相比,普罗布考联合他汀治疗可更显著增强急性冠脉综合征患者斑块回声强度90%($P<0.05$);同时可有效降低斑块体积(65% vs 20%, $P<0.05$)。结果表明,联用抗氧化剂比单用调脂药更能抑制斑块进展、稳定易损斑块^[41]。2009年,孟晓萍等^[42]深入探讨了在常规治疗,如阿司匹林和阿伐他汀的基础上加用抗氧化剂普罗布考(PAS疗法)对动脉粥样硬化的干预治疗作用;结果显示,与对照组(常规治疗组)相比,PAS组再发心血管事件(如再入院率、心绞痛再发率、心肌梗死发生率、死亡率)明显降低($P<0.05$);而且可有效减小斑块厚度、逆转斑块($0.103\pm 0.002\text{cm}$ vs $0.209\pm 0.002\text{cm}$; $P<0.05$)。

2009年,Yamashita等^[43]对抗氧化治疗做出全面评价,“单纯强化降脂并不足以解决临床问题,

抗氧化剂预防心脑血管疾病正在不断获得证实;近来研究证明,普罗布考可显著降低心血管高危者的风险”;“在多项循证研究的支持下,期待普罗布考将取代甚至超越常用药物在心脑血管疾病方面的作用,并发挥自身的强抗氧化能力”。

卒中是导致患者严重致残的一个高危险性疾病。2011年10月29日世界卒中日的主题是“1/6”即全球每6人就有1人可能在一生中罹患卒中,每6秒就有1人死亡卒中。因此卒中防治刻不容缓。在一定程度上说,控制卒中风险因素可有效预防、延缓卒中的发生。事实上,只控制风险因素还不能很好地减少卒中的新发或复发风险。动脉粥样硬化是大多数卒中发生的主要病理基础,而氧化应激在动脉粥样硬化的形成和发展中起着重要的作用。研究已证实,除了调脂外,加用抗氧化剂更有利于稳定斑块,甚至逆转斑块,降低卒中发生风险。在控制风险因素基础上,应用抗动脉粥样硬化药物如调脂药物和抗氧化应激药物以加强对血管病变的管理,这不仅拓展了卒中全方位管理的治疗理念,还扩大了临床治疗卒中的用药范畴,给患者带来更多临床获益,最终形成全面优化卒中的治疗方案。

参考文献

- 1 Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update:a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121:e46-e215.
- 2 Zhao D, Liu J, Wang W, et al. Epidemiological transition of stroke in China:twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project[J]. Stroke, 2008, 39:1668-1674.
- 3 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu LS, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study):a case-control study[J]. Lancet, 2010, 376:112-123.
- 4 Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. Lancet, 2010, 375:895-905.
- 5 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:the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline[J]. Stroke, 2006, 37:577-617.
- 6 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke[J]. Stroke, 2006, 37:1583-1633.
- 7 Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area:a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy[J]. Stroke, 2002, 33:2916-2922.
- 8 Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors:a paradigm change in management[J]. Stroke, 2010, 41:1193-1199.
- 9 Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men a 6-year follow-up study of 6226 persons:the tromsø study[J]. Stroke, 2007, 38:2873-2880.

- 10 Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411:1875-1882.
- 11 Berliner JA, Leïtinger N, Tsimikas S. The role of oxidized phospholipids in atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50:s207-s212.
- 12 Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups:the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194:245-252.
- 13 Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22:1649-1654.
- 14 Rubba P, Panico S, Bond MG, et al. Site-specific atherosclerotic plaques in the carotid arteries of middle-aged women from southern Italy:associations with traditional risk factors and oxidation markers[J]. *Stroke*, 2001, 32:1953-1959.
- 15 Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study)[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22:1162-1167.
- 16 Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:46-57.
- 17 Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation:Part II[J]. *Circulation*, 2003, 108:2041-2048.
- 18 Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 1995, 91:2844-2850.
- 19 Nurkic J, Ljuca F, Nurkic M, et al. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients[J]. *Med Arh*, 2010, 64:103-106.
- 20 Park JP, Lee BK, Shim JM, et al. Relationship between multiple plasma biomarkers and vulnerable plaque determined by virtual histology intravascular ultrasound[J]. *Circ J*, 2010, 74:332-336.
- 21 Xie P, Cao YS, Su P, et al. Expression of toll-like receptor 4, tumor necrosis factor- α , matrix metalloproteinase-9 and effects of benazepril in patients with acute coronary syndromes [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2010, 4:89-93.
- 22 Liena LM, Hsiehd YC, Bai CH, et al. Association of blood active matrix metalloproteinase-3 with carotid plaque score from a community population in Taiwan[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212:595-600.
- 23 Tabas I. Macrophage Apoptosis in Atherosclerosis:Consequences on Plaque Progression and the Role of Endoplasmic Reticulum Stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11:2333-2339.
- 24 Meisinger C, Baumert, Khuseyinova N, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population[J]. *Circulation*, 2005, 112:651-657.
- 25 Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly:findings from the Health, Aging, and Body Composition study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23:1444-1448.
- 26 Tang WHW, DPhil RK, Brennan ML, et al. Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103:1269-1274.
- 27 Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality:results from the Bruneck study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30:107-115.

- 28 Elkind MS, Tai WL, Coates K, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke[J]. Arch Intern Med, 2006, 166:2073-2080.
- 29 Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, et al. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease[J]. Int J Cardiol, 2011, 147:191-201.
- 30 Ishigaki Y, Katagiri H, Gao JH, et al. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis[J]. Circulation, 2008, 118:75-83.
- 31 Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima[J]. J Clin Invest, 2009, 119:136-145.
- 32 Curtiss LK. Reversing Atherosclerosis?[J]. N Engl J Med, 2009, 360:1144-1146.
- 33 Schwamm L, Fayad P, Acker JE, et al. Translating evidence into practice:a decade of efforts by the American Heart Association/American Stroke Association to reduce death and disability due to stroke:a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2010, 41:1051-1065.
- 34 他汀类药物预防缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家组. 他汀类药物预防缺血性卒中/短暂性脑缺血发作的专家建议[J]. 中华内科杂志, 2007, 46:81-83.
- 35 Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, et al. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells:anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability[J]. Cardiovasc Res, 2010, 86:311-320.
- 36 Superko HR, King S III. Lipid Management to Reduce Cardiovascular Risk:A New Strategy Is Required[J]. Circulation, 2008, 117:560-568.
- 37 Bleys O, Miller ER III, Pastor-Barriuso R, et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis:a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84:880-887.
- 38 Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST)[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39:610-616.
- 39 Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events:a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan[J]. J Atheroscler Thromb, 2008, 15:293-303.
- 40 王劲松, 余金明. 普罗布考抗氧化和预防再狭窄作用的Meta分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16:781-786.
- 41 Tadateru T. Presented on 68th scientific sessions of Japanese circulation society[C]. Tokyo, Japan, 2004.
- 42 孟晓萍, 王素香, 张基昌, 等. 普罗布考联合降脂药物对动脉粥样硬化病人的干预治疗[J]. 中华医学杂志, 2009, 89:1986-1988.
- 43 Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: a new life for an old drug?[J]. Atherosclerosis, 2009, 207:16-23.

缺血性脑卒中分型

董立平 北京市大兴区人民医院神经内科

一、TOAST分型溯源

(一) 心源性脑栓塞

(二) 大动脉粥样硬化性卒中

(三) 小动脉卒中(腔隙性脑梗死)

(四) 其他原因引发的缺血性卒中

(五) 原因不明的缺血性卒中

二、TOAST分型的发展

(一) TOAST卒中亚型诊断的准确性

(二) 以TOAST分型为基础开展的缺血性卒中的病因学及流行病学研究

(三) 以TOAST分型为基础开展的其他研究

三、卒中的其他分型

(一) 临床分型-OCSP分型

(二) 根据缺血性卒中时间演变分型

(三) 发病机制分型

(四) 临床上缺血性卒中分型还有按照影像学改变分类

脑卒中是指急性起病、由于脑循环障碍导致神经功能缺损综合征,症状至少持续24 h^[1]。分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两类。缺血性脑卒中为脑血管疾病的一个大的亚型。不同类型缺血性脑卒中病理生理、临床表现、可能的并发症和治疗预后都可能不同。因此,对缺血性脑卒中亚型进一步分类,对于患者进一步个体化治疗重要性尤为重要。临床上最常用的病因分型为TOAST分型法,对于卒中的预后、二级预防及治疗有很大帮助,基于此,将缺血性卒中分型综述如下。

一、TOAST分型溯源

TOAST分型法是Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment(急性卒中治疗Org10172试验)的英文缩写,是在缺血性卒中病因学可影响诊断、预后和治疗的背景下提出的,该试验是一个以观察低分子肝素(Org10172)治疗急性缺血性卒中的安全性及其有效性为目的的,多中心随机、双盲、对照研究^[2-4]。这项研究得到美国国家卒中与沟通障碍及神经疾病委员会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS)的资金支持。TOAST分型方法侧重于从病因学角度对缺血性卒中中进行分型研究,临床上易于应用并且得到了当时大多参与者的认可^[2, 5], Adams等^[2]的实验均表明TOAST分型标准具有较为满意的信度,且简单易行。它已逐步成为一种公认的有效的分型标准。

根据TOAST分型方法针对的是首次发作的缺血性卒中患者,将缺血性卒中分为以下5个亚

型^[6-7]。

(一) 心源性脑栓塞 (cardioembolism, CE)

这一类别包括由多种可以产生心源性栓子的疾病引发的脑栓塞：在TOAST分型法中，列出了造成心源性栓子的高度危险的栓子来源：机械心脏瓣膜、二尖瓣狭窄伴心房颤动、心房颤动、病态窦房结综合征、4周之内的心肌梗死、左心房或左心耳血栓、左心室血栓、扩张型心肌病、左心室区段性运动功能不良、左心房粘液瘤、感染性心内膜炎；中度危险的栓子来源：二尖瓣脱垂、二尖瓣环状钙化、二尖瓣狭窄不伴心房颤动、心房间隔缺损、卵圆孔未闭、心房扑动、单独出现的心房颤动、生物心脏瓣膜、非细菌性血栓性心内膜炎、充血性心力衰竭、左心室区段性运动功能减退、4周之后，6个月之内的心肌梗死。

(二) 大动脉粥样硬化性卒中 (large-artery atherosclerosis, LAA)

这一类别要求颈动脉超声波扫描或多普勒扫描确认颈内动脉闭塞或狭窄达到血管横截面面积的50%，通过血管造影或磁共振血管造影 (MRA) 发现的颈动脉、大脑前、中、后动脉、椎基底动脉狭窄达到血管横截面面积的50%。

(三) 小动脉卒中 (small-artery occlusion Lacunar, SAA)

具备以下3项标准之一者即可确诊：①脑部影像显示与临床标准的腔隙性梗死综合征相符的，最大径小于1.5 cm的病灶^[8]。②脑部影像没有显示可以解释临床综合征的病灶，但临床表现通常与深部小病灶有关。如单纯性偏瘫包括面部、上肢、下肢偏瘫或轻偏瘫而没有其他神经系统体征；单纯感觉性卒中包括单侧躯体感觉缺失或双侧躯体感觉。不均衡；共济失调性偏瘫；笨拙手综合征感觉运动性卒中，面部、上肢、下肢无力和感觉缺失，不伴其他神经系统体征。③计算机断层扫描 (CT) 显示与临床表现相符的，最大径<1.5 cm的病灶，但这种表现不是一种典型的腔隙性梗死综合征。

(四) 其他原因引发的缺血性卒中 (stroke of other demonstrated etiology, SOE)

这一类别包括由其他明确原因引发的脑梗死（高凝状态、血液系统疾病、吸食毒品等）。

(五) 原因不明的缺血性卒中 (stroke of other undemonstrated etiology, SUE)

这一类别包括不能归于以上类别的缺血性脑卒中。对于性别不同年龄相当的欧洲人来说，大动脉粥样硬化性卒中发病率男性是女性的2倍，发病后2年，小动脉卒中存活率是心源性栓塞的3倍^[9]。小动脉卒中定义为患者存在腔隙性综合征表现和发病10天内头颅CT显示小的、深在的或正常的层面，多由于高血压病、糖尿病、心脏病引起，高血压为任何时候血压大于165/90 mmHg，至少两次以上快速静脉随机血糖大于140 mg/dl，心脏病包括心衰、左室肥大、充血性心衰及节律异常，尤其为心房颤动^[10]。Kang等^[11]发现DWI对于TOAST分型诊断较头颅CT起到更重要作用，从

人种来看, Ohira等^[12]研究黑人相对白人来说3倍于腔隙性梗死的发生率, 且发病更年轻, 而白人出现大血管病变比例较大^[13]。在神经功能缺损方面, 不明原因的卒中和心源性栓塞住院时有较高的神经功能缺损表现, 并且诊断最困难, 无论是残疾率还是死亡率也都是最差的, 相反, 腔隙性卒中是最好诊断及预后最好^[14]。从发病时间来看, 卒中分型与症状发生的时间无统计学意义^[5]。Yip等^[15]从发病年龄来看, 发现其他原因所致卒中较其他类型的卒中发病年龄较早, 从病因来看, 高血压在病因中最常见, 尤其是在腔隙性卒中的比例更大, 且心房颤动、缺血性心脏病、心脏扩大在心源性栓塞中最常见。在卒中复发方面, Shin等^[16]和Petty等^[17]发现大动脉粥样硬化性卒中复发几率比其他各型要高, 生存率方面, 心源性栓塞生存率最低。

二、TOAST分型的发展

2001年, Hajat等^[18]为减少原因不明型缺血性卒中的TOAST分型的比例, 提出了改良TOAST分型: 包括: ①颅外大动脉粥样硬化型; ②颅内大动脉粥样硬化型; ③高危险度心源性栓塞; ④中危度心源性栓塞; ⑤小血管病变; ⑥其他原因型; ⑦多种可能因素型; ⑧未定型。

为提高TOAST分型可信度, Goldstein等^[19]设计了2个步骤以提高TOAST分型的可信度: ①第一步: 开发一个计算机程序以划分TOAST诊断分类, 用一组各自满足11条定义的病例以检验程序的可靠性。②第二步: 找出数据消减过程中严重不一致的情况, 从病案中获取相关信息以开发标准程序, 以减少剩余的变异。

2005年, Ay等^[20]为再次提高TOAST分型的可信度, 开发出SSS-TOAST程序[Stop Stroke Study TOAST (SSS-TOAST) system], 使分型的可信度明显提高。但其每一型又依据所获得临床、影像、实验室检查及既往病史证据的多寡将之划分为不同等级: 肯定(evident)、很可能(probable)和可能(possible)。他们认为, 证据充分而完备且有唯一确定病因的为“肯定”; 有多个肯定的病因共存, 不能确定真正病因的, 则认为更接近发病特征的为“很可能”; 目前相关性较弱或尚未找到直接相关性证据的则认为是“可能”。TOAST分型通过不同诊断层次的界定使得不明原因的比例显著降低。

2007年, 韩国学者Han等^[21]在TOAST分型的基础上提出了新的卒中分型。他们将缺血性卒中分为以下5类: (1) 动脉粥样硬化性: 必须有与症状相对应的颅内或颅外动脉粥样硬化的影像学证据, 还必须有至少1个以上的系统性动脉粥样硬化证据。系统性动脉粥样硬化包括: ①非临床相关的其他颅内或颅外动脉粥样硬化; ②TEE诊断的主动脉弓粥样硬化; ③动脉造影证实的冠状动脉闭塞性病变; ④动脉造影证实的外周动脉闭塞性疾病。应排除其他可能的病因, 不考虑梗死的部位和大小。大动脉严重狭窄作为动脉粥样硬化的亚型, 一个被诊断为动脉粥样硬化性梗死的患者,