



中华医学会 继续医学教育教材

脑血管病临床实践新理念

The New Concept of Clinical Practice in Cerebrovascular Disease

主 编 王拥军



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



中华医学会 继续医学教育教材

脑血管病临床实践新理念

The New Concept of Clinical Practice
in Cerebrovascular Disease

主 编 王拥军
统筹策划 左 力
梁明珠
贾 旭



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

脑血管病临床实践新理念/王拥军主编. —北京:
人民军医出版社, 2012. 9
ISBN 978-7-5091-5978-1

I. ①脑… II. ①王… III. ①脑血管疾病-诊疗
IV. ①R743

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 204982 号

策划编辑: 焦健姿 文字编辑: 李学敏 责任审读: 王 涛
任海霞 赵晶辉

出版发行: 人民军医出版社 经销: 新华书店
通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编: 100036

质量反馈电话: (010) 51927278

邮购电话: (010) 51927252

策划编辑电话: (010) 51927300—8201

网址: [www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装: 廊坊市恒泰印务有限公司

开本: 889mm × 1194mm 1/16

印张: 14.25 字数: 490 千字

版、印次: 2012 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001-3200

定价: 80.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

内容提要

本书由多位神经内科专家共同编撰而成。全书共分 15 章,以综述为主,涉及脑血管病的基础理论知识、预防策略、临床诊疗规范以及研究进展。分别介绍了脑卒中医疗质量的评价与控制,脑血管疾病的免疫学、分子遗传学、流行病学及其一级和二级预防策略,缺血性脑卒中的病因与发病机制研究进展,脑卒中预防门诊的建立与规范,脑卒中高危人群的识别与筛查,经颅多普勒的临床应用新进展,脑血管疾病的脑影像学进展,缺血性脑卒中的血管影像学,脑出血的诊疗进展,缺血性脑卒中的急性期治疗和血管内治疗,血管认知功能障碍。本书内容深入浅出,涵盖全面,是适合临床医生的权威、全面、深入的继续医学教育教科书和专业参考书。

前言



“一个人的成长不在于经验和知识,更重要的在于他是否有先进的观念和思维方式。”这是哈佛大学校训中的一段话,它在强调观念和思维方式的重要性。所谓观念和思维方式就是理念,新的理念会带来新的行为方式。

在脑血管病临床实践中,每天都会有很多新的研究,产生了很多新的思维方式,形成很多新的概念,而这些新的概念必将会对临床实践模式产生或多或少的影响。新的理念会带来新的临床视角,新的对疾病的认识,新的诊断策略和新的治疗模式。

脑血管病临床实践模式历经经验医学时期、早期循证医学时期、分层医学时期和个体化医学时期。推动医学模式转变的动力既有医学技术的进步(如新的诊断和治疗技术),也有疾病管理系统的进步(如疾病管理、远程医疗、卒中中心)。技术的进步对脑血管病临床实践带来的变化是渐进性的,而系统变化给脑血管病临床实践带来的变化是飞跃性的。所以,理念的更新既应该包括对新技术的关注,更应该关注新的疾病管理系统。

新理念既是对既往研究和经验的总结,也是未来研究和实践的动力,把握新的理念,才能把握脑血管病临床实践发展的方向。这本书的目的正是如此,希望对读者临床概念的更新会有所帮助。

当然,新理念并非都是一成不变的真理,新的理念有可能是错误的观念,需要我们认真地理解和把握。

编辑委员会名单

主 编 王拥军

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

董 强	复旦大学附属华山医院
高 山	北京协和医院
高培毅	首都医科大学附属北京天坛医院
李焰生	上海交通大学医学院附属仁济医院
刘丽萍	首都医科大学附属北京天坛医院
潘旭东	青岛大学医学院附属医院
施福东	天津医科大学总医院
王 柠	福建医科大学附属第一医院
王文志	北京市神经外科研究所
王拥军	首都医科大学附属北京天坛医院
徐安定	暨南大学附属第一医院
徐格林	南京军区南京总医院
赵锡海	清华大学生物医学工程系生物医学影像研究中心
赵性泉	首都医科大学附属北京天坛医院

目 录

第 1 章 脑血管病医疗质量监测、管理与改进	1
第 2 章 脑血管病的免疫学	9
第一节 免疫炎性反应与脑卒中	9
第二节 缺血性脑卒中的免疫分子机制	14
第三节 脑缺血炎性反应和组织修复	19
第四节 脑卒中实验模型的应用和脑卒中治疗	20
第 3 章 脑血管病的分子遗传学	23
第一节 单基因遗传病所致的脑卒中	24
第二节 脑卒中易感基因的遗传学研究	27
第三节 脑卒中相关危险因素的遗传学研究	29
第四节 脑卒中相关的药物基因组学研究	32
第 4 章 脑卒中的流行病学及一级预防	38
第一节 脑卒中的流行病学	38
第二节 脑卒中的危险因素和一级预防	47
第 5 章 脑血管病的二级预防	54
第 6 章 缺血性脑卒中分型:从 TOAST 到 CISS	64
第 7 章 脑卒中预防门诊	71
第一节 脑卒中二级预防干预模式	71
第二节 脑卒中预防门诊的设立与运作	74
第三节 脑卒中预防门诊的发展方向	76
第 8 章 脑卒中风险分层与诊疗选择	78
第 9 章 经颅多普勒的临床应用进展	84
第 10 章 脑血管病的影像学进展	94
第一节 CTA 在脑血管疾病的研究进展	94
第二节 脑血流储备的影像学评估	99
第三节 基于医学影像的血管壁切应力测量方法及其局限性	105
第四节 血管壁切应力与颈动脉粥样硬化的关系及影像学评估方法	110
第五节 高危颈动脉粥样硬化斑块的磁共振成像研究	114
第六节 表观弥散系数在急性缺血性脑卒中影像诊断中的应用	120
第七节 缺血半暗带的磁共振成像研究进展	127

第八节	影像学指导扩大急性缺血性脑卒中溶栓治疗时间窗的进展	132
第九节	脑白质疏松影像研究进展	136
第十节	脑内微出血的磁共振成像研究进展	139
第十一节	高血压脑出血病理生理机制的影像相关研究	145
第 11 章	缺血性脑卒中的血管影像学	151
第一节	引言	151
第二节	缺血性脑卒中血管影像学方法与研究进展	152
第三节	缺血性脑卒中血管影像学的新思路、新方案	166
第四节	影像学评价血管病变的临床治疗效果	169
第 12 章	脑出血的诊疗进展	175
第 13 章	缺血性脑卒中的急性期治疗	182
第一节	急性缺血性脑卒中的急诊诊断与处理	182
第二节	急性缺血性脑卒中的处理建议	183
第三节	急性缺血性脑卒中的发病机制诊断与分层处理	188
第 14 章	缺血性脑血管病的血管内治疗	193
第一节	动脉溶栓	193
第二节	动脉粥样硬化性颈动脉狭窄的介入治疗	196
第三节	颅内动脉粥样硬化性狭窄的介入治疗	201
第四节	椎 - 基底动脉狭窄的介入治疗	202
第 15 章	血管性认知功能损害	205
第一节	概念演变与诊断标准	205
第二节	血管性认知功能损害的病理生理学机制	208
第三节	血管性认知功能损害的临床	210
第四节	血管性认知功能损害的管理	212
《脑血管病临床实践新理念》试卷		215

定期向美国卫生和公众服务部提交年度报告。医疗与质量研究所评价体系是在医疗卫生费用和应用计划评价体系的基础上,针对住院患者数据,制定的一套医疗质量评价国家标准体系,分为预防质量指标、住院质量指标和患者安全指标3个部分。该评价体系作为质量审查的工具,以指标的有效性、精确性、最小偏移性、结构合理性以及强调真正的质量提高和适用性为原则,其目的是为医疗机构、管理者、顾客等提供可及、适用的评价指标,发现治疗过程中潜在的问题,提高住院和院外医疗服务质量。每年发布一次美国国家医疗质量报告,为政府制定医疗卫生政策提供支撑,不断促进医院医疗质量的持续改进。在脑卒中方面,与相关组织和机构合作(美国脑卒中学会,疾病控制与预防中心等),定期发布脑卒中预防和诊疗等方面相关的质量现状、国家共识和医疗服务指标,旨在于切实缩小临床实践与国家推荐方面的差距。

(二) 美国国家脑卒中登记数据库

Paul Coverdell 国家急性脑卒中登记数据库(Paul Coverdell national acute stroke registry),以2000年因脑卒中身亡的美国乔治亚州前参议员 Paul Coverdell 的名字命名,由美国疾病控制和预防中心在2001年启动。该机构通过登记急性脑卒中的医疗服务促进医疗质量的改进,旨在于提高全美范围内的急性脑卒中诊疗水平。研究者有目的地选择入组医院(比如与研究者有良好的关系或为所在州中与急性脑卒中诊疗明显相关的医院),采用4种登记模型,包括乔治亚州、伊利诺伊州、马萨诸塞州和北卡罗来纳州的多家医院参加,目前已经扩展到更多的州。疾病控制与预防中心(CDC)心脏病与脑卒中预防部门的官员 George 是这个项目的总负责人。该项目建立了一个全国性的数据共享平台,所有成员单位都可以将自己医院有关脑卒中的数据共享到全国中心。George 及其同事对2005—2007年来自195家医院56 969例脑卒中患者的数据进行分析之后,发现通过这个数据共享系统,其成员单位的脑卒中治疗和预防水平都有所提高。表现为:94.6%的患者在发病48h内得到了抗栓治疗,90.1%的患者接受了康复服务,85.5%的患者进行了深静脉血栓预防治疗,但遗憾的是这个登记项目因经费原因已于2007年停顿下来。

(三) 跟着指南走——脑卒中项目

跟着指南走——脑卒中项目(get with the guidelines-stroke, GWTG-Stroke)由美国心脏协会/美国脑卒中协会(ASA)2001年在美国八个州开始进行预试验,2003年4月开始对全美所有医院开放研究。其目的在于促进脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)患者的医疗服务质量和结局,同时也作为新信息科学研究的来源,根据连续性、开放性、自愿性的原则招募参与医院。收集脑卒中(包括缺血性脑卒中、颅内出血、蛛网膜下腔出血以及TIA)住院患者的基本人口学特征、诊断、治疗和对医疗服务质量指标的依从度和住院期间的临床结局。这个医疗服务质量改进项目的目的是开发和发展执行系统,收集急性期脑卒中和TIA患者的数据并进行分析,并根据这些数据分析结果通过与脑卒中医疗团队、质量改进人员和管理者通力合作以改进医院水平的脑卒中医疗服务质量。根据脑卒中医疗服务质量评价指标执行情况给予金、银、铜牌3种不同级别的认证。从2003年4月至2009年8月总共1419家医院自愿参与GWTG-Stroke项目,并且已收集超过百万的脑卒中和TIA患者的数据。因为入组患者样本量大、全国范围、持续时间长并且是前瞻性地收集医疗服务质量,GWTG-Stroke项目提供了一个独有的平台去分析目前美国脑卒中和TIA住院患者的特征、治疗、医疗服务质量指标和在院期间的结局。作为全美综合性项目,因其登记和研究有力,在美国国家层面为监测、创新性研究和致力于缩小脑卒中/TIA临床指南与临床实践之间的鸿沟提供了支持。自这项项目实施以来,脑卒中关键绩效指标——发病2h入院患者的溶栓率从20%上升至70%,预防房颤使用华法林率为98%,他汀使用率88%,戒烟率为100%。相关部门根据这些指标的汇总情况进行每年全美的金牌、银牌和铜牌医院排名,最好的被称之为金牌+(golden plus)医院。这种管理非常成功,美国5年来脑血管病住院病死率降低20%。该项目已被评为2010年脑卒中领域十大进展之一。同时美国监测脑卒中门诊项目也正在进行,将促进门诊脑卒中医疗质量的改进。

(四) 国际医疗卫生机构认证联合委员会(joint commission on accreditation of healthcare organizations,简称JCAHO)认证制度

JCAHO脑卒中质量管理标准化绩效测量(JCAHO stroke disease specific care performance measures),

由美国医疗卫生组织资格认证联合委员会于2004年启动时,旨在改进医院脑卒中医疗服务的质量与安全,增强社会对医疗组织的信任度,对员工进行专业培训,增强医疗组织的财政能力。医院自愿申请,强制认证。由于美国有关的法律规定,医院只有获得了JCAHO的认证才有资格从联邦和州政府得到老年医疗保险(medicare)和医疗救助(medicaid)两大保险计划的偿付,因此该认证对于医院是财政上生存的必需条件。JCAHO与ASA合作,推出了医院脑卒中医疗服务评估和认证项目(包括十项基本认证标准),ASA、脑发作联盟(BAC)、AAN成立顾问组共同指导这项工作。JCAHO现场检查医院是否符合BAC指南及其他一些操作标准,每2年评价1次,并在专门网站上公布鉴定结果。迄今它已评审了美国国内近20 000家健康保健机构。由JCAHO制定的这套标准包括两方面:①硬件标准,即设备和人员标准,包括脑卒中检查基本设备、神经内科专科医师等;②软件标准,即绩效指标——脑血管病评价的10个指标,如卧床患者下肢深静脉血栓预防、脑卒中伴房颤患者华法林的应用等。如果指标达标率低于80%,则申请医院不能通过认证,从而失去获得授牌为初级脑卒中中心(PSC)的资格。JCAHO的认证会对美国医疗保险产生重要影响,极大促进了医院改善脑卒中医疗服务水平。

(五) 按绩效付费

按绩效付费和医生质量报告倡议(physician quality reporting initiative, PQRI)由美国政府医疗保险部门和美国神经病学学会联合于2006年启动。目的在于对政府医疗保险通过一系列的经济激励机制以改善脑卒中医疗服务质量,并且控制其费用。2006—2012年医院参与是志愿性的,并能得到1%的费用奖励。2013年起则是经济惩治性的,扣所付费用的1%。基本原则是奖优罚劣,即奖励服务质量好的,惩罚服务质量差的。这种机制试图通过经济手段改善短期和长期的医疗质量,同时,它还注重减少医疗差错和改善其他方面的医疗服务质量。实施绩效支付制度(pay for performance, PFP)项目的第一步是留出一定的资金用来奖励那些医疗服务质量较好的服务提供者,第二步是对不同医疗服务提供者的医疗服务质量进行评估,第三步是对那些医疗服务质量较高的医疗服务提供者进行奖励。这种模式仍然存在风险,一方面是保险公司的道德风险,可能不公平地“惩罚”了那些政治、社会、经济地位较低的医生;另一方面是医疗机构的道德风险,患者会倾向于选择受到奖励的医院,而这会使这类医疗机构增加收费的力度以显示自身的优越性。另外,绩效指标也不容易量化,奖惩标准难以达成公平。但是这种模式不仅可以激励医疗机构改善医疗服务质量,而且克服了选择性较差的问题,可以使患者自由选择满意的医疗机构。

近年来,美国相关组织和机构启动了一系列的脑卒中相关项目,通过登记和改进措施不断改善脑卒中医疗服务质量,从而使得美国脑卒中的发病率和死亡率不断下降。去年脑卒中死亡率已从全美第3位降到第4位。“跟着指南走”项目降低全美脑卒中、心肌梗死及危险因素25%的目标在2009年已经实现。在不增加额外医疗费用的条件下,通过控制医疗服务质量改善脑卒中患者预后。

三、脑血管病医疗质量测量标准

关键绩效指标衡量是对医疗卫生过程和结局的定量评价。一个关键绩效指标,应定量地表达出医疗过程或结局是否或多久发生。关键绩效指标的实施应当在具有严格循证医学证据的指南指导下进行。例如,医师为进行二级预防的脑卒中患者开阿司匹林处方,这是由许多精心设计的临床试验结果所证实有效的。因此使用阿司匹林是基于证据的,并已经被许多脑卒中医疗指南所推荐。几乎所有质量衡量标准都是根据权威指南制定的。这些测量标准的推荐级别取决于证据等级。在临床实践中是否使用阿司匹林已成为一种测量标准。

另外,根据美国神经病学学会规定,一种衡量标准必须符合以下要求:是循证的,由专家制定但不允许超出证据之外,并保留执业神经科医师的判断。一种衡量标准应具备三种特定表述:描述符合标准的分子表述、描述纳入标准的分母表述以及描述为何没有达到标准(医疗原因、患者原因或体系原因)的排除表述。

对于脑卒中医疗,优质医疗卫生最高组织,即国家质量委员会已经认可了8个指标:①缺血性脑卒中或颅内出血患者的深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)预防;②出院后的抗血小板治疗;③心房颤动患者的抗凝治疗;④考虑组织型纤溶酶原激活药(rt-PA)的治疗;⑤监测吞咽困难患者的康复服务;⑥颈

动脉影像学报告;⑦计算机断层扫描(computered tomography,CT)报告;⑧磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)报告。跟着指南走——脑卒中项目的关键绩效指标定义见表1-1。

表 1-1 关键绩效指标关键点

关键绩效指标名称描述
入组标准:描述入组关键绩效指标分母的合格患者 排除标准:描述从关键绩效指标分母中排除患者的标准 分子:描述入组关键绩效指标分子的合格患者
1. 2h 内的静脉 rt-PA 溶栓: 症状发作后 2h 内到达医院的患者并且发病 3h 内给予静脉 rt-PA 溶栓治疗 入组标准:症状发作后 2h 内到院的急性缺血性脑卒中的合格患者 排除标准:因有医疗禁忌证不能给予治疗的患者(如治疗不耐受、不良反应风险高、患者/家属拒绝、疾病终末期、临终关怀);还应排除那些发作或到达和治疗时间缺省、误诊的患者和在院外给予静脉 rt-PA 治疗的,或发作 3h 后才开始给予静脉 rt-PA 的患者 分子:从最后看起来正常的时间计算 3h 内在院给予静脉 rt-PA 治疗患者
2. 早期抗栓治疗: 到院 48h 内给予抗栓药物治疗,包括抗血小板药物或抗凝药物治疗 入组标准:诊断为缺血性脑卒中或 TIA 的合格患者 排除标准:具有医疗禁忌证而不能给予治疗的患者(如治疗不耐受、不良反应风险高、患者/家属拒绝、疾病终末期、临终关怀);也应排除那些死亡、出院后转至临终关怀医院或其他短期住在普通医院以及在到院 48h 内非医嘱自行离院患者 分子:到院 48h 内给予抗栓治疗患者(包括阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷、普通肝素、低分子肝素和华法林,不包括 DVT 预防时皮下注射肝素或低分子肝素)
3. DVT 预防: 具有 DVT 风险(卧床)的患者到院 48h 内给予 DVT 预防 入组标准:具有 DVT 风险(卧床),诊断为缺血性脑卒中、蛛网膜下腔出血、颅内出血或脑卒中原因不清的合格患者 排除标准:具有医疗禁忌证而不能给予治疗的患者(如治疗不耐受、不良反应风险高、患者/家属拒绝、疾病终末期、临终关怀);也应排除那些死亡、出院后转至临终关怀医院或其他短期住在普通医院以及在到院 48h 内非医嘱自行离院的患者 分子:到院 48h 内给予 DVT 预防的患者(包括肝素、肝素类似物、其他抗凝药或血栓泵)
4. 出院时抗栓: 出院时给予抗栓药物治疗 入组标准:诊断为缺血性脑卒中或 TIA 的合格患者 排除标准:具有医疗禁忌证而不能给予治疗的患者(如治疗不耐受、不良反应风险高、患者/家属拒绝、疾病终末期、临终关怀);也应排除那些死亡、出院后转至临终关怀医院或其他短期住在普通医院以及在到院 48h 内非医嘱自行离院的患者 分子:到院 48h 内给予抗栓治疗的患者(包括阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷、普通肝素、低分子肝素和华法林,但不包括 DVT 预防时皮下注射肝素或低分子肝素)
5. 心房颤动/心房扑动患者的抗凝: 住院期间证实为心房颤动(房颤)或心房扑动(房扑)患者出院时给予抗凝药物治疗 入组标准:诊断为缺血性脑卒中或 TIA 患者具有房颤或房扑病史或住院时存在阵发性或持续性的房颤或房扑 排除标准:具有医疗禁忌证而不能给予治疗的患者(如治疗不耐受、不良反应风险高、患者/家属拒绝、疾病终末期、临终关怀);也应排除那些死亡、出院后转至临床关怀医院或其他短期住在普通医院以及非医嘱自行离院的患者 分子:合格患者出院时给予抗凝药物治疗(包括治疗剂量的华法林、肝素或类似物、其他抗凝药如直接的凝血酶抑制药)
6. LDL$\geq$2.6mmol/L 或水平不详: LDL $\geq$ 2.6mmol/L(100mg/dl)或 LDL 水平不详但入院前接受降脂药物治疗的患者出院时给予降脂药物治疗 入组标准:诊断为缺血性脑卒中或 TIA 患者,LDL $\geq$ 2.6mmol/L(100mg/dl)或 LDL 水平不详但患者入院前接受降脂药物治疗的合格患者 排除标准:具有医疗禁忌证而不能给予治疗的患者(如治疗不耐受、不良反应风险高、患者/家属拒绝、疾病终末期、临终关怀);也应排除那些死亡、出院后转至临终关怀医院或其他短期住在普通医院以及非医嘱自行离院的患者 分子:合格患者出院时给予降脂药物治疗(包括他汀类、烟酸和贝特类、黏合树脂类、选择性胆固醇吸收抑制药)
7. 戒烟: 出院前对正在吸烟或近来吸烟患者给予戒烟干预(建议或药物) 入组标准:诊断为缺血性脑卒中、蛛网膜下腔出血、颅内出血或脑卒中原因不清的合格患者,目前正在吸烟或近来吸烟(定义为过去 1 年内) 排除标准:具有医疗禁忌证而不能给予治疗的患者(如患者/家属拒绝、疾病终末期、临终关怀);也应排除那些死亡、出院后转至临终关怀医院或其他短期住在普通医院以及非医嘱自行离院的患者 分子:出院前给予患者或家属戒烟干预(建议或药物)

注:LDL 低密度脂蛋白

在我国,关于国家脑血管病的指南现在是第2版,可能不久的将来也会修订并出版第3版。目前卫生部发布的缺血性脑卒中单病种质量控制指标包括13条:①卒中接诊流程:按照卒中接诊流程;②神经功能缺损NIHSS评估;③45min内完成头颅CT、血常规、急诊生化、凝血功能检查;④房颤患者的抗凝治疗;⑤组织纤溶酶原激活剂(rt-PA)(或)尿激酶应用的评估;⑥入院48h内阿司匹林或氯吡格雷治疗;⑦评价血脂水平;⑧评价吞咽困难;⑨预防深静脉血栓(DVT);⑩出院时使用阿司匹林或氯吡格雷;⑪为患者提供:卒中的健康教育;⑫住院24h内接受血管功能评价;⑬平均住院日/住院费用。

四、医疗质量监测和改进系统

(一) 医疗质量改进

须有一个基于循证医学证据的权威脑血管病指南和医疗卫生标准,并从这些指南和标准中确定一套关键绩效指标,正如上面提及的部分关键绩效指标。

(二) 建立医院、地区和国家的脑血管病医疗质量监测网络

掌握各级医疗服务机构、地区和国家不同层面的脑卒中患者住院期间医疗质量水平及影响因素,为确定脑卒中患者住院期间医疗质量关键绩效指标改进的优先领域、制定改进策略和措施提供科学依据。

(三) 医疗质量改进须遵循质量改进的理论

目前,国际流行的质量改进理论包括PDSA(plan do study act)环。PDSA环的定义是,一个持续性质量改进模式:计划改进(plan change)→执行改进(do change)→研究结果(study results)→依据结果持续改进(act on results),见图1-1。

持续质量改进过程:基于PDSA管理模式,针对脑卒中登记研究中发现的、亟待改进的最差且最可改进的绩效指标,形成“评价—干预—再评价—再干预”的持续质量改进模式。过程包括:①登记(regis-

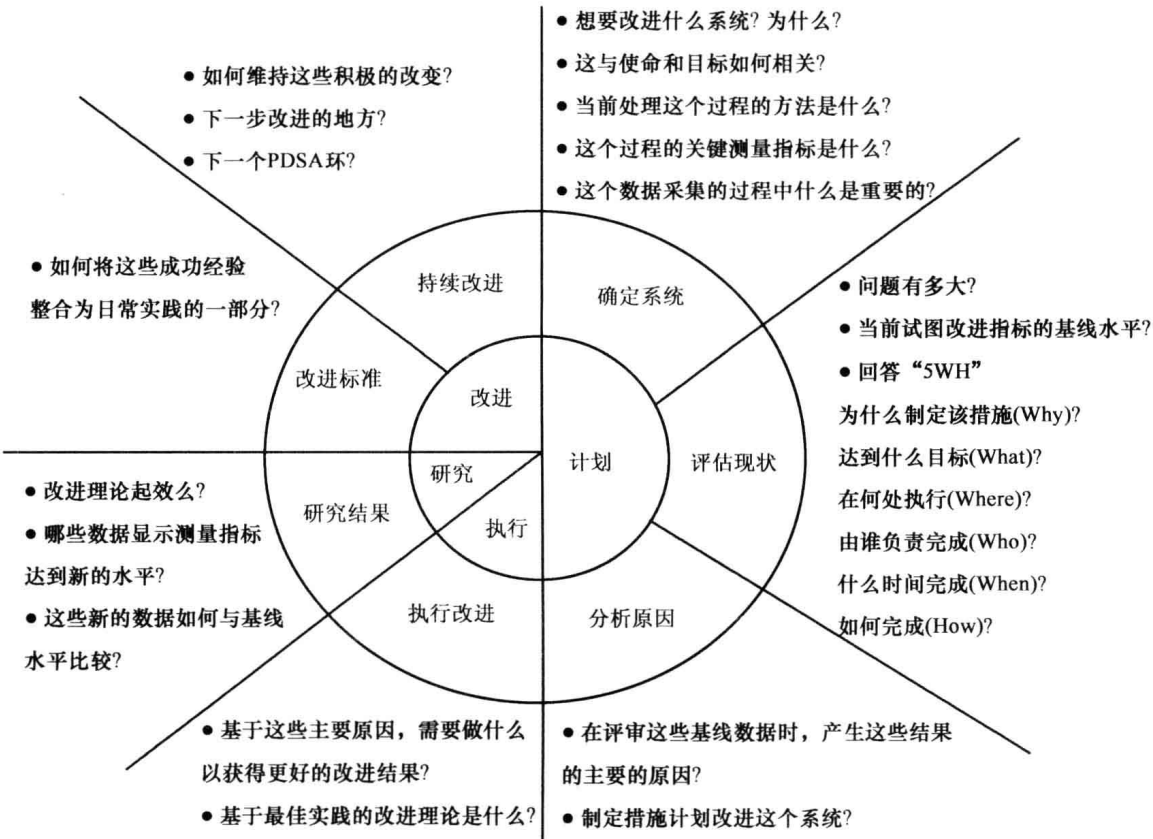


图1-1 PDSA环:一个持续性质量改进模式

ter)。临床质量协调员采集、登记监测点各级医院脑血管医疗质量的基线信息,目的在于为研究提供基线资料并发现所存在的问题和瓶颈。②稽查与分析(audit and analysis)。专家小组核查监测点各级医院登记信息,分析、统计脑卒中医疗服务质量中存在的问题,并形成问题分析报告。③持续性质量改进干预(continuous quality improvement,CQI)。根据问题分析报告,结合循证医学证据,形成针对医疗机构、医生和患者和(或)家属的一揽子持续性质量改进干预措施,反馈给医疗机构、医生和(或)家属,并执行相应干预。④评价干预质量(evaluation)。临床质量协调员采集和上传干预后的监测数据,专家小组根据指南对数据进行核查,做出评价报告,针对存在的问题,形成分析报告,反馈给医疗机构、医生和患者和(或)家属。

(四) 根据医疗过程的指标质量给各医院提出医疗质量改进的具体指标以及改进建议

缺血性脑卒中单病种质量控制指标 13 项是否需要全部改进呢? 以美国为例,改进指标为 10 条,其中没有缺血性脑卒中合并高血压患者出院时的降压治疗。该指标做得很好,已经尽善尽美,尽管对脑卒中的二级预防很重要,但对医疗质量改进而言却不重要。同时有些指标,比如脑卒中教育,从病历上无法客观体现,所以这个指标在实践中无法操作。戒烟建议也是如此。所以对这些“软”指标的改进均存在偏差。在国内而言,建议第一阶段可将医疗质量控制的指标放在那些能够在医嘱上获得体现的硬指标中,以利于监测和获取。这些指标可分成三类:①急性期绩效测量,如发病 2h 内 rt-PA,症状出现 2h 内达到医院、并且在症状出现 3h 内给予静脉 rt-PA 治疗;早期抗栓,住院 48h 内给予抗栓治疗(抗血小板或抗凝);预防 DVT,对于 DVT 高风险患者(不能活动)在 48h 内给予深静脉血栓预防(华法林、肝素、低分子肝素、其他抗凝药、气动加压装置)。②出院绩效测量,如抗栓,出院时抗栓治疗;房颤抗凝,证实有房颤的患者出院时用抗凝药;LDL $\geq 2.6\text{mmol/L}$ 或未测,如果 LDL $\geq 2.6\text{mmol/L}$ 或者入院前使用降脂治疗或者未测定 LDL,出院时给予降脂药物。③其他质量评测,如门诊到 CT 检查时间 $\leq 25\text{min}$,脑卒中症状在 3h 内的患者门诊到 CT 检查时间 $\leq 25\text{min}$;吞咽筛查,在经口进食前吞咽筛查;康复,患者接受康复评价和(或)康复治疗。

(五) 在进行相关医疗质量指标改进时须进行瓶颈分析

分析不同地区、不同级别医院的医生执行关键绩效指标存在差距的内在和外在的因素(表 1-2,图 1-2)。

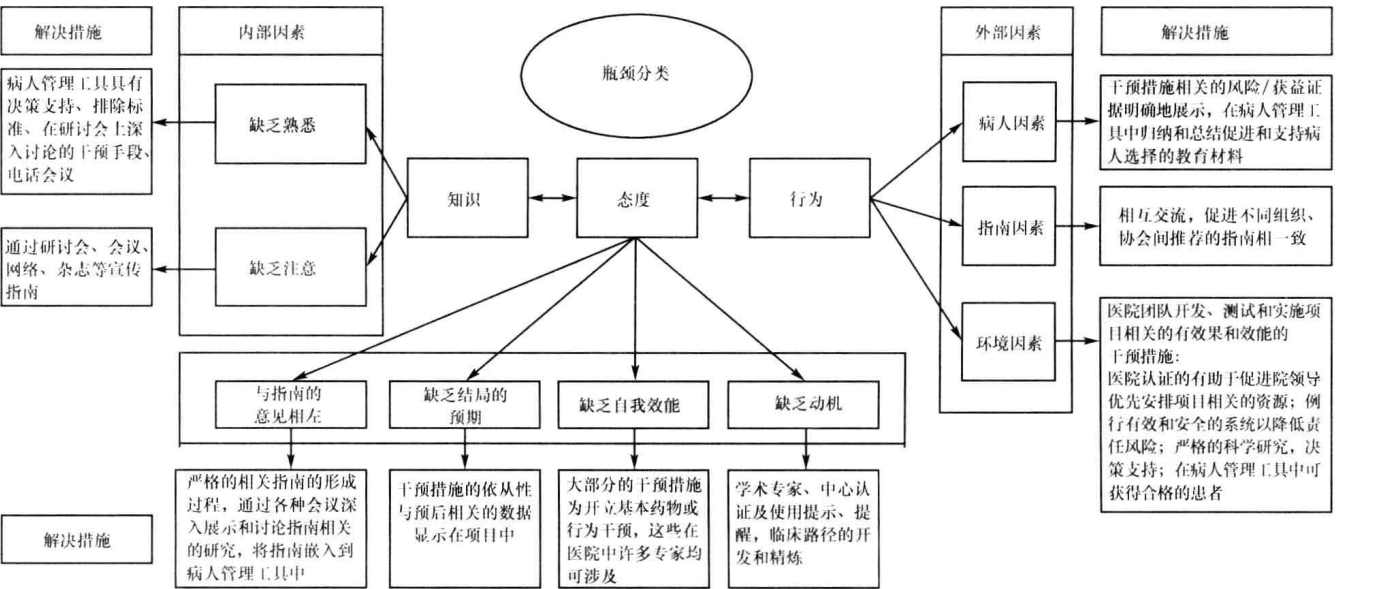


图 1-2 瓶颈分类、描述和解决方法
根据知识、态度和将瓶颈分为内在和外在的因素

表 1-2 瓶颈、描述和解决方法

瓶颈	描述	解决方法
知识		
缺乏注意	医生没有注意到指南	通过研讨会、会议、网络平台、期刊指南介绍和解读等宣传指南
缺乏熟悉	医生缺乏足够的应用于患者的干预知识	患者管理工具具有决策支持、适应证和排除标准、在研讨会上深入讨论的干预手段、电话会议、教导式、基于科学研究式、最佳实践展示式、互动式
态度		
与指南的意见相左	医生不同意专家对指南的解读，缺乏成本效益数据	严格的相关指南的形成过程，通过各种会议深入展示和讨论指南相关的研究，将指南嵌入到患者管理工具中；制定统一的脑卒中监测指标体系
缺乏对指南的常规认同	医生将指南看作菜谱，挑战权威	通过各种会议与专家进行平等的探讨，多学科的团队达成医院内的共识
缺乏结局的预期	医生难以相信指南可以改善患者的预后	干预措施的依从性与预后相关的数据显示在项目中
缺乏自我效能	医生不相信他或她能够履行这些推荐	建立脑卒中医疗质量监测、反馈和改进体系；大部分的干预措施为开立基本药物或行为干预，这些在医院中许多专家均可涉及
缺乏动机	习惯、例行，认为目前的措施已经足够有效了	学术专家、中心认证、使用提示、提醒，临床路径的开发和精炼
行为		
患者因素	患者的选择与指南不一致	干预措施相关的风险/获益证据明确地展示，在患者管理工具中归纳和总结促进和支持患者选择的教育材料，急诊就诊、办理住院、出院时脑卒中患者住院期间医疗服务质量关键绩效指标的告知和宣教
指南因素	存在相互矛盾的指南	建立中国脑卒中网络联盟，相互交流，促进不同组织、协会间推荐的指南相一致
环境因素	缺乏时间、资源、组织约束、责任，缺乏有效的系统	建立脑卒中医疗质量监测（登记）、反馈和改进体系；医院团队开发、测试和实施项目相关的有效果和效能的干预措施；建立中国初级脑卒中中心认证体系；医院认证有助于促进院领导优先安排项目相关的资源；创造有效和安全的系统以降低责任风险；严格的科学研究、决策支持；在患者管理工具中可获得合格的患者

（六）改进行动中的具体干预技术模块

1. 医生工具包

- （1）辅助决策系统（临床路径，急诊、住院和出院组套，处方集）。
- （2）脑卒中相关资源、指南和更新。
- （3）临床工具：相关评价量表、静脉溶栓工具包、抗栓分层管理、深静脉血栓筛查和干预工具包、吞咽困难筛查和干预工具包、房颤抗凝分层管理、降脂分层管理。
- （4）继续教育项目。
- （5）网络平台：专业脑卒中网站（教导式、基于科学研究式、最佳实践展示式、互动式）及论坛（国际脑卒中学院、叩诊锤论坛、微博等）。
- （6）会议平台：远程会议平台、各种专业会议、天坛国际脑血管病会议。
- （7）纸质平台：脑卒中诊疗丛书、中国卒中杂志、便携式卡片、提醒海报。

(8) 最佳实践案例展示和研讨。

2. 患者工具包

(1) 网络平台:脑卒中的健康教育网站、微博。

(2) 纸质平台:脑卒中的健康教育书籍、脑卒中的健康教育卡片。

(3) 医院平台:海报、急诊就诊、办理住院和出院时脑卒中患者住院期间医疗服务质量关键绩效指标的告知和宣教,从而进一步督促医生完成关键绩效指标。

3. 医院软硬件系统

(1) 医院软件系统:促进医院、科室等相关领导的重视和资源支持、多学科协作团队的建立、执行力的持续增强和工作流程的通畅。

(2) 医院硬件系统:相应药物、设备的配备(溶栓药物、抗栓和降脂药物、血栓泵、影像设备、脑卒中单元建设等)。

(七) 中国的脑卒中医疗质量改进的三步走

在过去的5年间,对137家医院进行了22 000例患者的基本登记。通过“十一五”国家科技支撑计划基本完成中国国家脑卒中登记数据库的建立,为国家“十二五”期间的脑卒中医疗质量改进做了前期的基线数据和基线医疗服务质量指标的数据的采集。在过去的2年中,已完成了14 000例门诊患者的基本数据上传,可初步掌握我国门诊的脑卒中基本医疗质量。在北京已经对过去数年的脑卒中病例进行监测和分析,北京每年住院的脑卒中患者有10万。第二步,基于上述的数据建立中国脑血管病住院和门诊患者的医疗质量监测系统,北京地区预期建立北京市血栓栓塞性疾病住院病例监测系统。第三步,在十二五期间国家科技支撑计划的资助下探索中国脑血管病医疗质量改进体系的不同模式。通过这三步,能够对中国脑卒中医疗质量起到一定的推动作用,能够完成卫生部赋予国家脑卒中医疗质控中心的基本任务,也能完成中国脑血管病的医疗质量的基本监测和基本改进的一个框架。希望中国脑血管病的病死率在医疗质量改进下能够下降,使得中国脑卒中医疗质量改进能够跟上国际先进的步伐。

(李子孝 王拥军 首都医科大学附属北京天坛医院)

第2章 脑血管病的免疫学

脑血管病是指由脑血管病变引起的脑部病变,包括缺血性和出血性脑血管疾病。本章中主要针对缺血性脑血管疾病(缺血性脑卒中)中免疫学改变及其机制的研究进展进行探讨。

第一节 免疫炎性反应与脑卒中

缺血性脑卒中的发病机制目前尚未完全被阐明,其中包括自由基、钙超载、兴奋性氨基酸毒性作用、一氧化氮损伤作用、炎性免疫机制、凋亡机制等,免疫和炎性机制是缺血性脑卒中损伤过程中的重要因素,临床和科学研究已取得较大进展,但是完全阐明并应用于临床还有待进一步的研究结果。

一、免疫炎性反应与脑卒中密切相关的临床证据

免疫炎性反应与脑卒中密切相关的临床证据见表2-1。

1. 白细胞 外周血白细胞增加是最早在临床被发现的脑卒中炎性反应之一,于缺血24h内即可出现,并持续升高直至1周。其中中性粒细胞最早出现变化,其升高与梗死体积大小相关。研究显示被选择性标记的中性粒细胞于发病24h之内被招募至大脑。脑卒中后循环中单核细胞也有所升高,但较中性粒细胞相对延迟,通常于发病3d升高。树突细胞(dendritic cell)是重要抗原提呈细胞,参与免疫调节,也被证实在脑卒中时浸润到脑组织,而循环中树突细胞减少。

2. 黏附分子 基于对白细胞的研究,也发现了黏附分子表达的变化。白细胞可通过黏附分子与血管内皮作用。黏附分子包括选择素(selectin,P-E和L-亚型)、整合素(integrin,如LFA-1、Mac-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)和血管黏附分子-1(vascular adhesion molecule-1,VCAM-1)。脑卒中患者循环中可溶性黏附分子部分升高而部分下降。经一项尸检研究发现,缺血脑组织中黏附分子表达升高与梗死程度有关。基于以上研究结果,在动物实验后对抗ICAM-1抗体和抗整合素(CD11/CD18)抗体进行了临床试验,但均停止于第三阶段,不仅无效,抗ICAM-1抗体反而致使病情加重。

3. 急性期蛋白 最早发现的是由肝释放的急性期蛋白,如C-反应蛋白(CRP)。CRP早已成为心、脑血管病研究热点。尽管证据不足,但CRP极有可能是一种预测心、脑血管病结局的生物学标志。脑卒中患者CRP于入院时与对照组(脑血管病危险因素组)相比升高,并能持续数周。另外CRP与脑卒中结局相关。JUPITER临床试验中使用他汀类药物治疗获益患者的高敏CRP(hs-CRP)水平升高。但是CRP上游的调控机制目前尚未明了,目前一般认为与白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)调控有关。

4. 细胞因子 临床关于脑卒中后细胞因子的研究大多还局限于IL-6,其他方面比较少,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、IL-1 β 、IL-8和IL-10等。经临床研究发现缺血早期(24h以内)IL-6水平升高并能持续7d,并且与脑卒中预后相关。也有学者发现脑脊液中IL-6的升高与脑卒中预后具有相关性,而与血清中浓度变化无关,并发现脑卒中患者脑脊液中IL-1 β 升高。其他研究也有类似结果。该学者发现于脑卒中4h血清中仅有IL-6升高而IL-1 β 、TNF- α 无明显变化,另一学者却发现脑卒中24h内血清和脑脊液中TNF- α 均升高。同时后一位学者还发现仅有脑脊液中MCP-1升高而血清中无显著变化。这些临床研究结果的差异

可能与采样时间不同和患者身体预先存在不同的外周炎性反应水平有关。

5. 蛋白酶 正常情况下蛋白水解酶的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)具有参与细胞外基质重塑过程的功能。病理状态时可攻击神经炎性基质,特别是血-脑脊液屏障。血管内皮在脑卒中发病机制中具有重要作用,因此 MMP 在脑卒中的作用也吸引了大家的目光。经尸检研究发现缺血脑组织中 MMP 表达增加,MMP-9 尤为明显。中性粒细胞中 MMP-9 表达水平与脑卒中预后有关。在新近一项研究中通过激光显微切割缺血脑组织中特定细胞群发现微血管内 MMP-9 也有所升高。

6. 小胶质细胞激活 随着 MRI 和正电子发射型计算机断层显像(PET)技术的发展,为观察缺血脑组织细胞水平变化提供了简便的方法。激活的小胶质细胞和粒细胞可表达外周苯二氮草受体(benzodiazepine receptor),其中小胶质细胞与苯二氮草受体 PET 配体¹¹CPK11195 的亲合力更强。¹¹CPK11195 结合力的增加是小胶质细胞活化标志,在多种中枢神经系统(CNS)疾病的炎性机制中具有重要作用。有数项通过采用 PET 观察卒中后¹¹CPK11195 结合力研究,发现脑卒中 3d 无明显信号变化,但 30d 后出现¹¹CPK11195 结合力升高,结果提示小胶质细胞活化有可能与后期的神经修复有关。

二、脑卒中与免疫炎性机制有关的实验室证据

免疫炎性反应机制在脑缺血损伤中的作用仍未完全阐明,主要原因是由于神经胶质细胞、神经元、中央血管周围组织所表达的炎性介质共同参与这一过程并且相互重叠(表 2-1)。急性脑缺血损伤的早期就已出现脑组织局部和全身性的免疫炎性变化,如血-脑脊液屏障破坏、自主神经系统变化、神经胶质细胞和外周血免疫细胞活化等,但是无法完全划分中枢和周围免疫变化的界限。因此,脑缺血过程中 CNS 免疫炎性反应、缺血时炎性反应与身体所处系统性炎性改变之间的关系,以及脑卒中时所引起的外周炎性变化等方面有待于进一步深入。

(一) 实验模拟急性脑卒中所诱导的炎性反应

脑梗死动物模型脑组织在脑卒中早期就有数种炎性分子表达,其中部分介质分别由不同白细胞亚型来表达。在鼠脑卒中模型研究中发现促炎性细胞因子与缺血损伤发生、水肿和神经元死亡有关。有研究结果显示脑卒中后数小时缺血大鼠脑组织中 IL-1 β 信使核糖核酸(mRNA)表达增加。另外,也发现一些促炎性因子和抗炎性细胞因子及其受体表达的变化,如 IL-1 β 、IL-6、TNF 或转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)和趋化因子(chemokine),其中包括 MCP-1、巨噬细胞炎性蛋白-1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)、角质形成细胞衍生的趋化因子(keratinocyte-derived chemokine/chemokine)、CXC 配体 1(KC/CXCL1)和 fractalkine(CX3CL1)。这些炎性反应可产生活性氧分子、一氧化氮(nitric oxide, NO)、蛋白水解酶(MMP-9、MMP-2)、血管活性物质(前列腺素和环氧化酶)、ICAM-1、P-选择素和 L-选择素等。缺血区小胶质细胞是促炎性细胞因子的主要来源。另有证据显示缺血脑组织中星形细胞也可表达 NO、IL-1、IL-6、TNF 和蛋白酶等。脑卒中发生后缺血脑组织及周边出现激活小胶质细胞和星形细胞增殖,从而分泌更多的细胞因子、趋化因子和生长因子,这些因子可反作用于这些细胞,对进一步的炎性反应和组织再生具有重要作用。

关于脑缺血急性期全身系统性免疫反应的研究仍较少。经研究发现脑卒中后很快就出现周围血中细胞因子表达变化。如缺血 3~6h 小鼠血浆和脑脊液中 IL-6 升高,并于脑组织 IL-6 mRNA 表达开始出现变化之前达峰。急性脑梗死可以诱发快速、器官特异性的并能持续一定时间的外周炎性反应。在啮齿类动物脑卒中模型中血浆 IL-6、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和 MCP-1 等升高,并伴有周围器官趋化因子(MIP-2, IP-10)和趋化因子受体(CCR2、CCR7 和 CCR8)的激活。免疫器官的神经中枢自主控制和血浆中免疫因子在脑卒中后迅速变化,显示神经和体液成分可能共同参与了脑卒中后免疫调控。

从很多脑缺血模型中还发现了外周血细胞的变化,如外周血细胞激活(中性粒细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞)和血小板活化。这些激活血液细胞吸附在脑血管周围并在脑实质中浸润。

(二) 实验干预脑缺血损伤免疫炎性环节对脑缺血损伤严重程度的影响

利用啮齿动物急性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,通过修改免疫炎性