



脑血管病 理论与实践

— 2007 —

主编 凌 锋

主审 刘承基



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



脑血管病 理论与实践

— 2007 —

主编 凌 锋

主审 刘承基

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑血管病理论与实践——2007/凌锋主编. —北京: 人民卫生出版社, 2007. 9

ISBN 978-7-117-09144-2

I. 脑… II. 凌… III. 脑血管疾病-研究 IV. R743

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 126635 号

脑血管病理论与实践——2007

主 编: 凌 锋

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26

字 数: 610 千字

版 次: 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09144-2/R·9145

定 价: 79.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者

(按汉语拼音排序)

- | | |
|-----|-----------------------|
| 陈光辉 | 南京军区南京总医院 |
| 陈光忠 | 广东省人民医院 |
| 陈生弟 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 陈左权 | 同济大学附属同济医院脑血管疾病治疗中心 |
| 崔丽英 | 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 |
| 丁新生 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 杜建新 | 首都医科大学宣武医院 |
| 冯加纯 | 吉林大学第一医院 |
| 高宗恩 | 胜利油田中心医院 |
| 郭毅 | 深圳市人民医院 |
| 胡长林 | 重庆医科大学附属第二医院 |
| 华扬 | 首都医科大学宣武医院 |
| 黄胜平 | 南方医科大学南方医院 |
| 吉训明 | 首都医科大学宣武医院 |
| 姜亚军 | 南京中医药大学附属江苏省中医院脑病中心 |
| 柯开富 | 南通大学附属医院 |
| 李萌 | 首都医科大学宣武医院 |
| 李慎茂 | 首都医科大学宣武医院 |
| 李铁林 | 南方医科大学珠江医院 |
| 李义召 | 济南长城医院 |
| 凌锋 | 首都医科大学宣武医院 |
| 刘春风 | 苏州大学附属第二医院 |
| 刘鸣 | 四川大学华西医院 |
| 刘相轫 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 |
| 刘学伍 | 山东大学齐鲁医院 |
| 马欣 | 首都医科大学宣武医院 |
| 毛颖 | 复旦大学附属华山医院 |
| 缪中荣 | 首都医科大学宣武医院 |
| 倪秀石 | 上海交通大学附属第一人民医院 |
| 潘速跃 | 南方医科大学南方医院 |

苏克江 解放军 66393 部队医院
苏志强 哈尔滨医科大学第一临床医学院
宿英英 首都医科大学宣武医院
王茂斌 首都医科大学宣武医院
吴 钢 福建医科大学附属第一医院
徐安定 暨南大学附属第一医院
张桂运 同济大学附属同济医院脑血管疾病治疗中心
张鸿祺 首都医科大学宣武医院
张 鹏 首都医科大学宣武医院
张 通 中国康复研究中心北京博爱医院
周定标 解放军总医院
主编助理 高宗恩 陈光辉

前言

清风送爽,丹桂飘香,在这金秋九月,中国神经介入界将迎来一个历史时刻——第九届世界神经介入大会将在北京举行。这无疑是我国神经介入同仁共同努力的结果,也标志着我国神经介入专业已经跨入世界前列。

在过去的一年里,脑血管病领域有不少重大进展,从理论研究到临床实践,从新技术到新方法,都对脑血管病的防治具有重要意义。初步研究证实,应用 MRI 弥散-灌注成像不匹配区的存在作为溶栓治疗的新的标志是可行的,这有可能拓宽缺血性卒中 3 小时的治疗时间窗。人们从真正意义上实现从“时间是大脑”到“生理是大脑”的观念转变,这有可能使更多的缺血性卒中患者从中获益。循证医学的概念也日益深入人心,这对于以往脑血管病诊断治疗的无序与不规范现状转变到重证据重指南方面上来,无疑具有深刻意义。尽管我国神经介入治疗进展迅速,但去年的 4 项大规模颈动脉血管成形术与颈动脉内膜剥脱术的随机对照试验初步证实,尚无足够的证据支持颈动脉支架置入术显著优于内膜剥脱术,值得注意。他汀类药物和阿司匹林在脑血管病预防中的作用日益肯定与突出。另外,2006 年美国发表了《脑血管病的一级预防指南和二级预防指南》的更新版本,2007 年 5 月又发表了《成人缺血性卒中早期治疗指南》,这些指南均希望对脑血管病预防与治疗达到规范化的目的,使医师有章可循。

本书力求反映近年来脑血管疾病基础理论研究和临床实践的最新进展,将这些新的理论和知识奉献给广大神经内科、神经外科、神经介入科和神经影像科、神经重症监护医师,使之能更有效地为脑血管病人服务。参与本书撰写的专家和学者们,对近年来脑血管病基础理论和临床实践的最新进展做了详尽的回顾,并对今后的发展做了展望。

本书是由人民卫生出版社促成并出版的,郝巨为编审为本书的策划、编辑和出版付出了辛勤的劳动,《中国脑血管病杂志》编辑部的同志们为本书的出版也付出了辛勤劳动和汗水,本书也凝聚着我国新老专家的辛勤劳动和智慧结晶,特别是我国神经外科的老前辈刘承基教授,虽已 84 岁高龄,但仍笔耕不辍。在此,对他们的辛勤劳动表示诚挚谢意!广大读者的关爱和支持鞭策着我们继续努力工作。

“中国脑血管病论坛”每年举办一次,我们希望作为会议配套用书的《脑血管病理论与实践》也每年再版一次,反映一年来的脑血管病领域的进展,展示国内外研究的最新成果。

限于编者水平,时间仓促,疏漏之处在所难免,期待读者和专家、学者批评指正。

凌 锋

2007 年 7 月 28 日

目 录

前言

第一篇 总论	1
第一章 2006 年脑血管疾病研究进展	1
第二章 中国急性脑卒中的介入治疗现状	17
第三章 缺血性卒中的预防:指南的作用	19
第四章 循证脑血管病学	21
第五章 卒中的急救——从“时间是大脑”到“生理是大脑”	27
第二篇 基础研究进展	31
第一章 缺血性脑血管病的遗传学研究进展	31
第二章 卒中与炎症	39
第三章 脑血管病基因和细胞治疗的实验研究	43
第四章 脑出血后病理生理学机制及对策	52
第五章 自发性脑出血的病理生理研究进展	57
第六章 中枢神经系统动静脉畸形的基础研究	68
第七章 缺血性卒中的病理生理研究进展	75
第三篇 影像学研究进展	81
第一章 颈动脉支架置入治疗效果的超声评估	81
第二章 颅内动脉粥样硬化性狭窄的 TCD 定性与定量诊断	86
第三章 缺血性卒中的影像学研究进展	91
第四章 急性卒中的超声诊断	99
第四篇 缺血性卒中研究进展	105
第一章 缺血性脑血管病治疗的现状	105
第二章 颈动脉狭窄支架成形术及其并发症的预防	112
第三章 无症状颈动脉狭窄的自然史、评价和治疗策略	143
第四章 症状性颅内动脉狭窄	146
第五章 后循环动脉狭窄血管内治疗风险	151
第六章 颈动脉内膜切除术的技术路线	155
第七章 颈动脉内膜剥脱术的并发症和预防对策	159
第八章 急性缺血性卒中的溶栓治疗	163
第九章 经颅多普勒超声在急性缺血性卒中溶栓治疗中的作用	172

第十章 缺血性脑血管病的抗凝治疗·····	179
第十一章 脑缺血的神经营养治疗·····	190
第十二章 血脂异常与缺血性卒中·····	207
第十三章 他汀与缺血性卒中的预防和治疗·····	219
第十四章 大面积脑梗死是恶性脑梗死综合征·····	233
第十五章 高流量血运重建术及其应用·····	237
第十六章 心脏栓塞性卒中——不容忽视的卒中亚型·····	242
第十七章 小脑卒中的新进展·····	250
第十八章 卵圆孔未闭与原因不明性卒中·····	255
第十九章 糖尿病对卒中的不利影响·····	261
第二十章 代谢综合征与脑卒中·····	266
第二十一章 脑静脉血栓形成的研究进展·····	272
第二十二章 颅内静脉窦血栓形成的诊断和治疗·····	275
第二十三章 血管性帕金森综合征-独立的疾病实体·····	280
第二十四章 应重视对睡眠呼吸暂停综合征的研究·····	284
第二十五章 阿司匹林和氯吡格雷抵抗·····	289

第五篇 出血性卒中研究进展····· 297

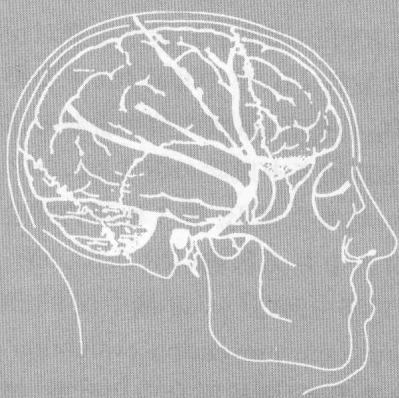
第一章 颅内动脉瘤治疗的治疗现状·····	297
第二章 脑出血外科治疗的思考·····	300
第三章 脊柱脊髓血管畸形的分类·····	303
第四章 对颅内动静脉畸形的新认识·····	325
第五章 烟雾病患者的脑血管重建·····	335
第六章 脊髓硬脊膜动静脉瘘与动静脉畸形·····	342
第七章 颅内硬脑膜动静脉瘘·····	344
第八章 脑内海绵状血管瘤的放射外科治疗与显微外科手术的比较·····	348
第九章 颅内动脉瘤自然史及评价·····	352

第六篇 重症监护研究进展····· 359

第一章 脑损伤的脑功能评估·····	359
第二章 低温疗法——一项值得关注的脑保护措施·····	364
第三章 二级康复——患者转出卒中单元的判定·····	372

第七篇 康复与预防研究进展····· 381

第一章 抗高血压药在卒中预防中的应用·····	381
第二章 脑卒中的康复:指南的意义·····	394
第三章 卒中的康复医疗·····	398



第一篇 总 论

第一章 2006 年脑血管疾病研究进展

卒中领域的研究在不断向前推进,每年都会给我们带来新的惊喜,从困惑中看到曙光,新的证据在不断补充、深化、否定、修正、延伸先前获得的认识。在过去的一年里,卒中中的一级预防、二级预防、重症监护和急诊医疗以及遗传学方面的研究成果,为临床提供了更多的指导和借鉴。

一、卒中中的一级预防

至少有 1 项基于人口的研究认为卒中的患病率高于急性冠状动脉综合征。尽管在过去的 20 年里,卒中的患病率在某些国家有所降低,但美国的一项大型研究发现,20 世纪 90 年代卒中预防的进步并未使 1993~1999 年期间卒中的住院率和死亡率下降。世界卫生组织(World Health Organization,WHO)根据欧盟内部分国家人口统计学变化,预告 2000~2025 年间卒中事件将增加 27%。在亚洲,卒中导致死亡的比例甚至更高。虽然许多卒中的风险可能与社会经济因素有关,但更有效的干预策略至关重要。

(一) 高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化

许多研究支持高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化性疾病(包括缺血性卒中)有关。B 族维生素(维生素 B₁₂、B₆ 和叶酸)能降低血液同型半胱氨酸浓度,并有希望降低卒中风险。但是,2004 年公布的维生素干预预防卒中(vitamin Intervention for stroke Prevention, VISP)试验并未得到肯定的结果。尽管这只是一项二级预防而不是一级预防试验,但是 VISP 比较了补充大剂量和小剂量 B 族维生素的效果,没能发现它们对卒中再发风险(风险比[risk ratio,RR]1.0,95% CI 0.8~1.3),以及任何类型卒中、心脏冠状动脉事件和死亡的综合风险(RR 1.0,95% CI 0.8~1.1)有治疗效应。另有 2 项降低同型半胱

氨酸的随机试验,挪威维生素试验(norwegian vitamin, NORVIT)评价了B族维生素对预防已有急性心肌梗死(myocardial infarction, MI)的患者复发性MI、卒中和猝死(主要终点指标)的有效性。在该试验中,联合应用叶酸与维生素B₁₂的患者,虽然同型半胱氨酸水平降低了27%,但合并风险(RR 1.08, 95% CI 0.93~1.25)和卒中风险(RR 1.02, 95% CI 0.68~1.51)并未降低;基于主要终点,叶酸、维生素B₁₂与维生素B₆等3种药物联合应用存在不利影响(RR 1.22, 95% CI 1.00~1.50),但对卒中并无影响(RR 0.83, 95% CI 0.47~1.47)。但是,该项研究效能不足以检验维生素对卒中转归(3 749例中仅98例患有卒中)的作用。另一项心脏转归预防评价(heart outcome prevention evaluation, HOPE)-2试验纳入了5 522例患有血管性疾病或糖尿病的患者,随机联合应用叶酸、维生素B₁₂和维生素B₆或安慰剂,没有发现对MI、卒中和心血管死亡的合并风险有治疗效应(RR 0.95, 95% CI 0.84~1.07)。虽然有少量卒中事件($n=258$),但积极治疗者卒中发生显著减少(RR 0.75, 95% CI 0.59~0.97)。正如研究人员指出的那样,该结果未经校正比较,可能具有偶然性。

(二) 短暂脑缺血发作

提供最优化的健康服务,最大限度地降低短暂脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者的卒中风险仍然是值得关注的问题。无论采用何种医疗保健体制,都必须迅速启动对TIA患者的观察和治疗。在许多国家,按照惯例每周1次的TIA门诊是远远不够的。在英国,连续210例因疑似TIA而到TIA门诊就诊的患者,从安排到就诊的平均时间为9天(4~16d),在这段时间内11例(5.2%)发生卒中,其中9例致残。类似的情况也出现在其他国家。TIA和卒中后颈动脉影像学检查和颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)也存在难以接受的拖延现象。英国的一项连续因视网膜缺血、TIA或卒中中进行颈动脉影像学检查的患者的研究表明,在有症状狭窄50%~99%的85例患者中有49例施行了CEA,但其中仅3例(6%)是在症状出现后2周内施行,12例(43%)是在12周内施行。

仍需要进行公众教育,使更多的人了解TIA和卒中的症状以及寻求急症治疗的必要性。在美国进行的一项成人电话调查发现,广泛存在着对TIA症状的忽视,并且也很缺乏对这种状态严重性的了解。根据随机产生的电话号码,与11 400个座机通话询问,仅8.6%的人能正确识别TIA的一种典型症状。女性、白种人、收入较高和受教育程度较高者更清楚TIA的定义和症状。2.3%的患者表示他们由医生诊断为TIA,但其中36%的患者在事件发生的24小时内并未去医生处就诊,另3.2%有与TIA相符合的典型症状亦未加以关注。这种情况也见于英国。在连续377例在TIA和卒中专科门诊就诊的患者中,41%的小卒中和50%的TIA患者延迟治疗达24小时以上,41%的小卒中和37%的TIA患者能正确识别症状原因,但仅45%的患者认为这种事件属内科急症。由于TIA症状的变异性大,以及有时症状为非特异性,所以,TIA和小卒中的公众教育的困难之处在于传达简洁的信息,即如何识别一次脑缺血事件。如何进行更有效的公众教育将成为卒中预防的焦点。尽管在一项研究中,仅30%局部运动无力或言语障碍持续 ≥ 60 分钟的患者被归为可疑TIA,但90%的卒中仍发生在该组TIA后的7天内。因此,预防方法的进步并提供更有效的预防服务将会降低第一次卒中的风险。

二、卒中的急性期治疗

(一) 溶栓

ECASS 3 期临床试验和国际卒中试验-3,旨在验证溶栓治疗时间窗延迟至 4.5 小时甚或 6 小时是否安全。初步证据表明,应用 MRI 灌注加权成像(perfusion weighted imaging,PWI)/弥散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)至少使我们有可能延长治疗时间窗。近年来发表的非随机资料显示,在 MRI 引导下 6 小时内 rt-PA 溶栓治疗转归良好的患者多于常规 CT 成像后给予 rt-PA 或安慰剂组,而且颅内出血发生率与安慰剂组相当。去氨普酶研究方案表明,这种新型特异性纤维蛋白溶栓药对于发病后 9 小时(PWI-DWI 不匹配)的患者有效。2 年前已报道过去氨普酶治疗急性缺血性卒中(desmoteplase in acute ischemic stroke,DAIS)的试验结果,现在去氨普酶调整剂量治疗急性缺血性卒中(dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke,DEDAS)试验,以及与前项试验的合并分析,似乎证实了最初的结论,即采用去氨普酶(90~125 μ g/kg)的患者再灌注率和临床转归均较好。但应注意并意识到,CT 灌注成像和 MRI 作为患者入选标准及指导 rt-PA 治疗的资料并非来自随机对照试验,去氨普酶资料只是基于小样本队列分析。小样本队列研究有其局限性,即使大样本严格的对照试验也有可能得出误导的结果。

(二) 基于导管的再灌注技术

传统静脉溶栓限制在卒中起病 3 小时内,但动脉溶栓的时间窗则更为弹性,但尚未最终确定。临床成功率和并发症发生率更大可能取决于灌注成像的结果和是否存在大血管闭塞,而较小可能取决于武断的时间窗。多模式策略变得越来越受到推崇。机械性粉碎血栓和血栓摘除术可采用较全身剂量小的溶栓药,这不仅特别有利于出血风险较大的患者而且能够提高颈动脉、基底动脉近端以及大脑中动脉(middle cerebral artery,MCA) M1 段闭塞的再灌注率。Bergui 等提出将机械性溶栓作为基底动脉闭塞性缺血性卒中中的一线治疗,在他们报道的 12 例基底动脉闭塞患者中半数成功地获得了血管再通。这些患者血管早期再灌注,免除了溶栓药带来的风险。初步的研究资料表明,导管介入治疗能直接针对颅内动脉狭窄,与对照组相比,能降低卒中或血管性死亡的发生率。对那些严重卒中而又不适合 rt-PA 治疗的患者来说,该项技术是一种现实的可替代方法,但仍缺乏决定性的随机对照试验证据,其益处也尚未得到证实。

在恰当选择的患者中,超过 6 小时时间窗行血栓切除术仍然有效。纳入脑缺血机械性血栓摘除(multi mechanical embolus removal in cerebral ischemia,Multi MERCI)试验的 111 例患者,机械性血栓摘除与溶栓联合应用,血管成功再通率达 69%,而仅行血栓摘除者血管再通率为 54%。卒中介入治疗(interventional management of stroke,IMS)2 期试验的初步结果显示,与常规微导管技术对比,MicroLysis 超声装置(EKOS Corp)能提高血管再通率。据报道,静脉或动脉阿昔单抗与颅内血管成形术多种方式联合治疗,血管再通率高。初步经验表明,急性卒中颅内支架置入术是动脉溶栓的一种值得关注的辅助方法。168 例采用动脉溶栓联合机械介入治疗患者的回顾分析显示,血管再通率为 63%,21%的患者 24 小时随访时 NIHSS 评分至少改善了 4 分,应用 3 种或更多动脉方法治疗的患者血管再通率最高,但有症状颅内出血的发生率达 14%。多模式动脉内治疗病死率和致残率居高不下,可能归因于对大血管闭塞的选择性偏倚和这些卒中早期即很严重。

(三) 自由基捕获剂

10 多年前就提出的再灌注策略已成为急性卒中治疗的基础。许多有希望的神经保护药在试验后宣告无效。Lees 等发现,一种新型自由基捕获剂 NXY-059 可减少卒中后残疾,并且能降低 rt-PA 溶栓后出血性转化的发生率。但令人失望的是,NXY-059 的第 2 项大型临床试验仅获得中性结果,未能重复早先报道的第 1 项Ⅲ期试验的阳性结果。有必要仔细分析试验设计和操作,以找出未被注意的、能更有助于进行未来神经保护试验的线索。

(四) 偏侧颅骨切除减压术

MCA 供血区完全性梗死是一个灾难性卒中亚型,往往与脑水肿、颅内压增高、脑疝和死亡相关,内科治疗的病死率达 80%。病例报告和小样本回顾性总结表明,开颅减压术是大面积半球卒中可能的治疗选择,能降低病死率(30%)。但是,没有对照试验资料支持这种方法的应用。另外,最令人担心的是,这一方法仅仅把致死性缺血性卒中事件转变为严重致残事件,而转归良好的希望不大。直到 1995 年,才有 1 项采用开颅减压术治疗的前瞻性研究发表,最佳保守治疗的对照组病死率为 80%,外科手术治疗组为 34%且存活者中生存质量出奇的好,平均改良 Rankin 量表评分为 2.6 分。只是这项研究并非随机对照研究,对照组年龄显著较大且治疗早于半球减压术组 8 年,很可能由此干扰了病死率的比较。

有 5 项关于减压手术效果的随机试验。2000~2003 年进行的偏侧颅骨切除和硬脑膜切开术治疗梗死性脑水肿恶化试验(hemicraniectomy and durotomy on deterioration from infarction related swelling trial, HeADDFIRST)随机纳入 26 例患者,病死率并未显著降低。2001~2004 年启动了其他 4 项研究:菲律宾的偏侧颅骨切除术治疗恶性 MCA 供血区梗死(hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarctions, HeMMI)试验和欧洲的 3 项试验——荷兰的偏侧颅骨切除术治疗 MCA 供血区梗死伴危及生命的水肿试验(hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial, HAMLET)、法国的偏侧颅骨切除减压术治疗恶性 MCA 供血区梗死(decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts, decimal)试验和德国的减压术治疗恶性 MCA 供血区梗死试验(decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery, DESTINY)。DESTINY(共 32 例)显示,与常规保守治疗(88.2%)相比,手术组病死率(46.7%)显著降低,改良 Rankin 量表评分 ≤ 3 分的患者比例更高且功能转归改善。DECIMAL(共 38 例)证明,手术组病死率降低(绝对死亡风险降低 52.8%)和功能转归改善(12 个月时改良 Rankin 量表评分 ≤ 3 分的患者为 50%,对照组为 22%)。对完全性 MCA 供血区梗死也许应行偏侧颅骨切除减压术。但是,远远比单纯的存活更值得关注的是患者术后长期功能转归,因此 DESTINY 的主要转归指标不是病死率,而是 6 个月后的功能转归。

三、卒中的二级预防

3 项大型试验,欧洲/大洋洲卒中预防可逆性缺血试验(European/Australasian stroke prevention in reversible ischemia trial, ESPRIT)、氯吡格雷用于动脉粥样硬化血栓形成高危患者及对缺血事件的稳定、处理和规避(clopidogrel for high atherothrombotic risk

and ischemic stabilization, management and avoidance, CHARISMA) 试验和强化降低胆固醇预防卒中(stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels, SPARCL) 试验有助于指导卒中二级预防。

(一) 抗血小板药

ESPRIT 观察了阿司匹林与缓释双嘧达莫联合应用是否比单用阿司匹林更有效。共纳入了 2 763 例近期卒中或 TIA 患者, 平均随访 3.5 年, 血管性死亡、非致死性卒中和 MI 的相对危险度降低 20%, 出血并发症未增加, 进一步主张双嘧达莫具有抗炎和非抗血小板介导的益处。该研究肯定了先前欧洲卒中预防研究-2 (European stroke prevention study-2, ESPS-2) 的结论, 即阿司匹林与缓释双嘧达莫联合应用能提供较单用阿司匹林更多的益处, 奠定了阿司匹林与缓释双嘧达莫联合应用作为卒中二级预防首选抗血小板策略的地位。CHARISMA 试验在 15 603 例患者(主要为心血管病确诊患者, 其中 27% 的患者既往有脑血管病)中比较了阿司匹林(75~162mg/d)与氯吡格雷(75mg/d)联合应用和单用阿司匹林的疗效, 平均随访 28 个月。结果表明, 在用阿司匹林治疗的稳定性心血管病患者中, 氯吡格雷并不比安慰剂更有效且出血并发症增加。然而, 那些因卒中进入研究的患者则倾向于更有益, 各种原因引起的卒中发生率低于总体人群。但不支持阿司匹林与氯吡格雷联合应用作为一种常规治疗策略。

(二) 他汀类药物

他汀类药物不仅能降低冠状动脉疾病患者的卒中风险, 而且还能降低卒中患者心脏事件的风险。然而, 尚不清楚他汀类药物能否降低脑血管事件后的卒中复发风险。SPARCL 试验纳入 4 731 例患者, 随机采用大剂量阿托伐他汀(80mg/d)或安慰剂口服, 阿托伐他汀组卒中复发的相对危险度降低 16%, 几乎所有其他血管并发症发生率也降低; 出血性卒中的发生率略高, 但致死性脑出血无变化。与心脏保护研究(heart protection study)报道的阿托伐他汀并未改变卒中再发率的结论不同, SPARCL 试验证实他汀类药物能显著降低卒中复发风险。

(三) 血管成形和支架术治疗颅外/颅内动脉粥样硬化

2006 年, 有 4 项大型颅外颈动脉血管成形术(carotid angioplasty, CAS)研究结果发表。厂家支持的 Acculink 用于高危患者的颈动脉血运重建研究(acculink for revascularization of carotids in high risk patients, ARChER)和波士顿科学公司栓子保护装置下手手术高危患者颈动脉支架置入术(Boston scientific epi-a carotid stenting trial for high risk surgical patients, BEACH)试验注册的非随机、有 CEA 风险的有症状或无症状狭窄患者, 30 天卒中或死亡发生率分别为 6.9% 和 5.8%; 同时 ARChER 报道了包括 MI 在内的 1 年综合不良转归为 9.6%。欧洲有症状重度颈动脉狭窄患者的动脉内膜剥脱术与血管成形术比较(endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis, EVA-3S)试验和支架保护下经皮颈动脉血管成形术与颈动脉内膜剥脱术比较(stent-protected percutaneous angioplasty of the carotid vs endarterectomy, SPACE)试验报道了随机接受 CAS 或 CEA 的有症状患者, 前者因 CAS 组 30 天卒中或死亡发生率(9.6%)显著高于 CEA 组(3.9%)而提前中止; 后者 CAS 组 30 天卒中或死亡发生率为 6.8%, CEA 组为 6.3%。颈动脉血管成形/支架置入术的风险/效益比并不像以往认为的那样令人满意。CAS 过程中使用栓子保护装置者并发症略有增多。虽然使

用栓子保护装置者 DWI 改变并不多见,但至少 42% 的患者仍能见到支架置入动脉分布区的变化。CT 灌注成像、MR 血流容积定量及经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)都显示 CAS 后脑血流参数得到改善。短暂的血流动力学不稳定,包括 CAS 后心动过缓和低血压仍然常见,17% 的患者可能呈持久性甚至需要安装起搏器。CAS 患者介入治疗前服用他汀类药物可降低 30 天卒中、MI 和死亡的风险。药物洗脱和肝素包被支架已用于降低颅外/颅内动脉粥样硬化血管成形术后再狭窄风险,但至今尚无远期观察或与金属裸支架直接比较的资料。没有随机对照试验评价过颅内动脉狭窄血管成形术和(或)支架置入术的疗效。1 项对已发表的 79 项病例研究所作的系统分析显示,CAS 的围手术期卒中发生率为 7.9%,卒中或死亡发生率为 9.5%。颅内 CAS 后穿通支供血区卒中发生率为 3%,那些术前就存在邻近狭窄段穿通支供血区卒中的患者症状恶化的风险最高。一种专门用于治疗动脉粥样硬化的新型自膨式支架(Wingspan, Boston Scientific)已在为数不多的患者中应用过,并显示有一定的应用前景。

(四) 其他脑血管病的介入治疗

1. 颅内动脉瘤 血管介入技术仍在不断革新,以能处理复杂病变。目前弹性支架与球囊和弹簧圈已联合用于超宽颈动脉瘤的治疗。单用支架对于假性动脉瘤非常有效,而以往则需要闭塞近端血管。手术难度大的病变可采用一种新型有封闭气囊的可回收支架。但多达 6% 的患者可出现支架内狭窄,甚至早在置入后 2.5 个月就可能出现。42% 的未破裂动脉瘤患者弹簧圈治疗后 DWI 可检测到缺血病灶,血栓栓塞性并发症发生率仍显著,最常见于采用球囊重塑技术治疗宽颈动脉瘤时。已建议应用阿司匹林、替罗非班等不同方案减少和治疗这些事件。随着用于检测和追踪脑动脉瘤的现代无创性成像技术的普及,未破动脉瘤处理的争议越来越大。

2. 血管痉挛 血管痉挛的介入治疗选择仍局限于动脉内给药和球囊扩张。由于担心颅内压增高的问题,罂粟碱已不常使用。尚无证据区分维拉帕米、尼莫地平、尼卡地平、米利酮、法舒地尔、考福新之间的疗效。球囊血管成形术仍然是主要的治疗方法,成功率>90%,并发症发生率<5%。需开发更柔韧、更软的专用球囊,特别是能用于累及大脑前动脉病变的球囊。CT 灌注成像能早期诊断血管痉挛,可免除介入治疗前常规进行数字减影血管造影。

3. 脑动静脉畸形 尚无比较单用或联合应用不同干预治疗措施,包括外科手术切除、立体定向放射治疗和血管内栓塞,治疗脑动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)疗效的随机试验证据。一项未破裂脑 AVM 随机试验(a randomized trial of unruptured brain AVMs, ARUBA)正在计划阶段,将验证这一假设:未破裂 AVM 采取任何一种干预措施治疗,5 年后功能转归都不比保守观察更好。美国每年治疗未破裂脑 AVM 的花费在 15 亿~30 亿美元,而出血和相关病死率、致残率的总风险较以往认为的低得多(<2%/年)。单纯栓塞引起新的神经功能缺损的风险为 22%,栓塞联合手术切除时则高达 58%。

四、重症监护和急诊医学

急诊科和重症监护病房(intensive care unit, ICU)是卒中诊断和治疗的前沿阵地。现已越来越清楚,卒中治疗的效果首先取决于早期干预。急诊科面临着人手不足、过分拥

挤、资源匮乏等危机,而早期卒中治疗的实行取决于协调完善的急诊监护,如何成功地将一种新型超早期卒中监护规范整合到当前这种环境是一项巨大挑战。越来越多的研究已集中在制定更有效的方法,以便尽可能多的患者尽快地得到早期治疗。同时,尽管越来越多的文献证实,危及生命的神经疾病如脑出血和外伤性脑损伤患者,在专门的神经 ICU 内监护转归更好,但卒中联盟(brain attack coalition)关于综合性卒中中心标准的一致意见认为,神经监护医师和神经 ICU 都是需要的,但可以选择。这种说法可能更多的是考虑到医师的工作压力和医院现有的基本设施。

(一) 紧急卒中监护

2006 年,大量研究集中在促进急性卒中监护和缩短开始影像学检查和治疗性干预的时间方面。所有这些研究都涉及多学科合作和统一的处理流程。在一项最引人注目的阳性研究中,芬兰的 Lindsberg 等将 CT 机移至急诊科,并制定了卒中小组常规院前通知方案。从就诊到 CT 检查的时间间隔由 1 小时缩短至 7 分钟,接受溶栓治疗的人数由 1999 年的 23 例增加到 2004 年的 100 例、2005 年的 183 例。德国 2003 年建立的一个远程卒中服务中心,将 5 家社区医院和 2 家学术性医疗中心连接在一起,与无远程医疗支持的 5 家社区医院相比,患者转归明显改善。在所有治疗的 3 122 例卒中患者中,有远程医疗支持的 5 家医院不仅更多地满足了早期卒中监护质量的各项指标,而且死亡或中到重度残疾率也显著降低(44%对 54%, $P<0.0001$)。休斯敦德克萨斯大学的 Wojner-Alexandrov 等发现,直接针对急诊医疗服务的多层面教育计划,仅能使起病 2 小时内到达医院的卒中患者比例和接受静脉溶栓的频率轻度增高。这些研究提示,必须努力将教育与医疗救治流程结合起来才能收到显著成效。尽管基于急诊科的卒中流程的启用,可能会改善患者到达急诊科后的反应时间和转归,但显然卒中快速干预的最大障碍是在院前期。Kleindorfer 等分析辛辛那提的 978 例卒中患者发现,仅 38%的患者拨打 911 求助紧急医疗服务,而这决定了从发病到接受治疗的时间长短。涵盖 4 个州的 Paul Coverdell 国家急性卒中注册的数据显示,仅 20%~25%的卒中或 TIA 患者能在症状发作后 3 小时内到达急诊科,而接受静脉溶栓治疗的患者仅为 3.0%~8.7%。只有加大公众教育力度(着重于识别早期卒中症状和求助急救医疗服务的重要性),这一问题才可能得到解决。

(二) 快速神经影像学检查

卒中的影像学一直是卒中研究中最活跃和飞速发展的领域之一。影像学已用于急性卒中的诊断、治疗和处理,也有助于评价新的治疗措施、增进对神经恢复的认识、研究遗传学联系,并更进一步了解卒中动物模型。所有成像技术,包括近红外光学技术、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射体层摄影(positron emission tomography, PET)、超声和 CT 均在卒中患者中广泛应用,常规和新型示踪剂和对比剂的应用更增强了其效能。

1. 识别和定量缺血半暗带 可挽救的缺血组织是急性卒中治疗的靶点,因此, MRI、CT 和 PET 对缺血半暗带的识别和定量在急性卒中的监护方面占有决定性地位,成为治疗和评价急性卒中患者的指导工具。随着高速多层面螺旋 CT 机的推广,许多卒中中心已常规在急诊科对所有疑为卒中的患者使用 CT 灌注成像(CT perfusion, CTP)和 CT 血管造影(CT angiography, CTA)。快速的临床和影像学评价提供了可能在早期治疗更多卒中患者的机会。虽然急诊 MRI 发现 PWI-DWI 不匹配在理论上更具吸引力,但检测需

要更长时间(45~60 分钟对 15~30 分钟),影响了其在实践中的广泛应用。旧金山大学的 Smith 等发现,在采用简易临床项目表筛选可能有基础性肾病的患者后,快速注入 400ml 对比剂,常规 CTA/CTP 平均扫描 22 分钟,即可获得高分辨率脑灌注图像和从主动脉弓至颅内完整的脑血管图像。该方法安全,但约 5%的人群血清肌酐轻度增高,0.37%有明显的肾衰竭。业已证实,症状出现后平均 180 分钟,血管造影检测到 MCA 近端闭塞是死亡或致残的独立决定因素。随着图像分析技术的改进,定量 CTP 图像能通过显示处于危险的组织范围来指导治疗决策,也能够识别半暗带可存活的或不可存活的脑组织。

MRI 能够识别可进行溶栓治疗的患者。在 DEDAS 试验中,DWI-PWI 不匹配确定了 3~9 小时时间窗内可采用去氨普酶溶栓治疗的患者,特别是符合所有 MRI 条件的患者获益显著。在弥散和灌注成像评价了解卒中演变(diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution,DEFUSE)试验中,MRI 能成功识别在 3~6 小时时间窗内溶栓治疗可能获益的卒中亚组,和不可能获益或可能有害的卒中亚组。这 2 项研究进一步增强了这种观念,即治疗不能根据时钟而应因人而异。尽管总的概念是将 DWI-PWI 不匹配作为缺血半暗带的影像学标志,但人们仍在努力寻求更可靠的方法去识别可挽救和不可挽救组织,以及可能从溶栓治疗的尝试中遭受损害的患者。MRI 和 PET 技术所做的这些努力已获得显著进展。许多研究比较了 DWI-PWI 与 PET 血流和耗氧量的定量成像,根据 PET 对不可逆损伤、半暗带、低灌注组织的“金标准”,来验证和区分相应的 DWI-PWI 不匹配模式。DWI 病变区包含最终梗死的组织,其假阳性预测值高达 25%,不匹配区高估了以氧摄取分数增高确定的半暗带,并且扩大到大量血流减少并不严重的区域。DWI-PWI 不匹配仅仅是缺血半暗带的近似值。进一步的观察支持,DWI 病变提示能量代谢障碍,表观弥散系数的变化不能可靠地预测组织转归。

2. 示踪剂 示踪剂方法可以改善组织水平的影像学观察。 ^{11}C -氟马西尼(flumazenil, FMZ)作为神经元完整性的早期可靠标志,对皮质破坏体积的校正预测值为 85%,而且特异性高。其缺点是需要 PET 设备,另外通用的 ^{11}C 标记半衰期短,如采用 ^{18}F 标记可克服该弱点。在慢性颈内动脉闭塞患者中,FMZ PET 显示边缘带梗死患者大脑半球远离梗死区处存在选择性神经元损伤,支持系血流动力学性损伤。碘西尼(iomazenil, IMZ)单光子发射体层摄影(single-photon emission computed tomography, SPECT)也能显示纹状体-内囊梗死患者有短暂性低灌注,但 MRI 显示形态学正常的皮质组织存在选择性皮质神经元脱失。作为半暗带替代标志用于使缺氧组织成像的 PET 示踪剂是 ^{18}F -氟米索硝唑(fluoromisonidazole, FMISO)。梗死周围与这种示踪剂结合所分布的区域提示为半暗带,其中某些区域可进展为梗死。在用短暂性 MCA 闭塞大鼠进行的研究中,这种示踪剂与缺氧组织的结合证实了 FMISO 在缺血性卒中细胞缺氧研究中的价值。

3. 低温治疗 低温治疗广泛用于全脑缺氧缺血性脑损伤,几乎没有什么进展。在院外发生的心脏停搏患者仅 15%能被成功复苏且能出院生活。2002 年有 2 项随机对照试验证明,当诱导低温达到目标体温 33°C 并持续 12~24 小时,最终存活且 6 个月时功能转归良好的患者增加 40%(55%对 39%, $P=0.009$)。但出于许多原因,治疗性低温用于心脏停搏步履维艰。2006 年 Merchant 等报道了一项在互联网上对 2 248 名负责心脏停搏患者危重监护、心脏疾病和急诊治疗等方面专家的调查,目的是更多地了解他们的临床实践和对低温治疗的看法。大多数专家(74%)从不采用低温治疗,而最常见的理由是“资

料不足”、“技术难度太大”。其他原因包括传统上围绕着缺氧缺血性昏迷的治疗虚无主义的阻碍、对冷却技术的新奇和不熟悉、需要多学科监护小组(即急诊医学、心脏病学和神经病学)来提供这种治疗,以及缺乏将这种类型脑损伤作为内科急诊治疗的先例。卒中小组的积极参与,包括将心脏停搏的治疗流程整合到综合性卒中中心的监护方案,是提高该项技术利用度的一条途径。

4. 控制血糖 卒中后高血糖是一种常见并得到充分证实的临床现象,而且是转归不良的危险因素及溶栓治疗后出血性转化的重要决定因素。2001年 Van den Berghe 等发表了一项里程碑式的临床试验,证实强化胰岛素治疗将血糖严格控制在正常水平,可显著降低外科 ICU 患者的病死率。由此,持续胰岛素静滴成为各种类型危重患者监护治疗的标准。然而,尚缺乏专门评价神经疾病患者胰岛素点滴的益处和风险的资料。2006年初 Van den Berghe 又发表了一项在外科 ICU 研究人群中神经疾病患者的亚组分析,认为强化胰岛素治疗可防止周围和中枢神经系统的继发性损害,并能显著改善功能转归。其部分取决于颅内压显著降低、痫性发作和危重症多的显著减少,以及因此对通气依赖的改善。另一项对内科 ICU 1 200 例患者的随访试验结果显示,虽然患者病死率并未降低,但强化胰岛素组 ICU 并发症(包括肾衰竭)显著减少,机械通气时间显著缩短。这些资料虽然不如在外科 ICU 患者中的初期研究那样有力度,但该试验还是提示,严格控制血糖,对伴有呼吸衰竭或多器官功能衰竭的危重卒中患者是值得推行的。高血糖诱导了促氧化和促炎症反应状态,导致直接的神经毒性和促凝血状态。

五、卒中康复

卒中康复的研究受益于对卒中后恢复自然史的了解和调节恢复过程技术的发展。融合来自临床前基础科学和人体神经影像学研究文献,使我们对缺血性损伤后神经恢复和皮质重组机制有了新的领悟。

(一) 卒中和卒中康复的功能成像

交叉性小脑功能联系不能(crossed cerebellar diaschisis, CCD)是幕上梗死的功能性发现,通常被认为是一种永久性现象,即使在临床恢复后依然存在。一项对接受静脉溶栓的患者进行的研究表明,早在卒中后 3 小时即可出现 CCD,但可呈可逆性;早期 CCD 与幕上低灌注体积密切相关,但在以后的时间点,CCD 与幕上灌注无关但与转归指标密切相关,而且 CCD 对非营养性再灌注不敏感。弥散张量 MRI 可显示导致 CCD 的皮质小脑环路改变。用 MRI 方法,通过识别人类灰质和实验动物白质的结构和功能变化,可研究卒中的恢复。弥散张量和弥散频谱成像在定量白质改变方面尤其显示出优势。

(二) 卒中康复的机制

卒中康复的基础是脑活动重组和神经可塑性理论概念,许多 fMRI 研究的结果强烈支持卒中康复的真实性。同时,研究还显示了重组模式的复杂性和多样性,提示重组过程呈动态性,而且取决于损伤的性质、累及的结构基础和损伤持续的时间长短。超早期成像研究表明,早期功能快速恢复与缺血半暗带的成功再灌注相关,提示成功的溶栓、尽可能促进侧支血流甚至血管发生是成功康复的第一步。皮质脊髓束系统的完整性对于卒中后 4 周内运动功能的恢复至关重要,但与躯体感觉是否受累无关。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)研究表明,损伤周围抑制减弱和梗死对侧运动皮质的皮质下