



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

6



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

6



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. 6/王拥军主编. -北京：中国大百科全书出版社, 2012. 6

ISBN 978-7-5000-8956-8

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 (2012) 第125039号

策 划：安纽医学

Anynow
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：袁 辉

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：11.75 字数：250千字

2012年6月第1版 2012年6月第1次印刷

印数：1-6500册

ISBN 978-7-5000-8956-8

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已成为第二大致死病因,每年造成 615 万例死亡,占全球所有死亡的 10.8%。实践证明,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 79 万例死亡,占死亡总数的 8.7%;在中等收入国家,卒中是第一位的死因,每年约 491 万例死亡,占死亡总数的 12.8%;在低收入国家,卒中则是第六位的死因,每年约 45 万例死亡,占死亡总数的 4.9%。据估算,至 2030 年,年龄、性别调整后的卒中病死率将会下降,但因人口老龄化影响,总卒中死亡人数预期会增加至 750 万。

我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)成为我国第一死因。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。从 2007 年开始,我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,又联系我国实际。从已经出版的五集来看,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》第六集,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,书中难免有些认识不同之处,望不吝指教。

王拥军

目 录

001	中国急性缺血性卒中诊治指南 2010 版的制定及解读	刘鸣,郝子龙,张苏明
010	短暂性脑缺血发作早期卒中风险预测方法的研究进展	冷昕祎,王拥军
016	缺血性卒中病因学分型发展及各分型特点	王春娟,王拥军
023	缺血性卒中和短暂性脑缺血发作患者卒中复发预测工具	孟霞,王拥军
032	缺血性卒中病因分型的演变及 TOAST 分型相关研究	李晓蕾,王拥军
042	代谢综合征与脑血管疾病	刘新琼,王春雪
055	颅内动脉粥样硬化性狭窄	郑博文,姜卫剑
061	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
074	局灶性脑缺血后远隔部位继发性损害:卒中管理的新靶点	刘刚,曾进胜
090	急性脑卒中合并应激性溃疡的危险因素及预后	冯瑞晶,赵性泉
104	卒中伴失语患者抑郁障碍诊断方法的研究进展	周娟,张宁,王春雪等
112	原发性脑出血继发神经损伤及其灌注影像学研究	王文娟,赵性泉
137	脑卒中院前早期识别及筛检	孙海欣,王文志
145	脑卒中患者就诊延误的影响因素及其干预措施	孙海欣,王文志
156	我国脑血管病临床路径试点现状与评价研究	邓一鸣,赵性泉
166	脑血管储备检测的意义及方法	宋清扬,王拥军
176	中枢神经系统氧毒性及其拮抗剂的研究进展	邱彩霞,薛连璧

中国急性缺血性卒中诊治指南 2010 版的制定及解读

刘鸣, 郝子龙 四川大学华西医院神经内科

张苏明 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

一、指南制定应该规范化吗?

二、循证与共识

(一)指南制定应该循证

(二)指南制定也应重视共识性意见

三、国际接轨与本土特点

四、高端标准与基本要求

五、研究进展与实际应用

六、清楚界定与模糊描述

七、怎样使用指南

(一)看方法原则

(二)看推荐强度和证据等级

(三)考虑患者方面的意愿

(四)不同指南间或不同规范化文件之间出现矛盾时怎么办?

(五)怎样评价临床实践指南?

八、规范化与个体化等问题

自“中国急性缺血性卒中诊治指南 2010”(简称新指南)于 2010 年 2 月在中华神经科杂志发表以来受到了全国广大医生的关注^[1]。在一年的推广使用过程中,我们收集到大量反馈,其中多数为积极肯定和有助于改进完善的建设性意见,也有对指南某些内容的提问或不理解的反馈^[2-5]。仔细阅读和归纳各方反馈意见,几个基本而实际的问题需要说明和讨论:制定指南应该规范化吗?怎样处理以下似乎对立但又必须统一的问题,即循证与共识、国际接轨与本土特点,高端标准与基本要求,研究进展与实际应用,清楚界定与模糊描述。怎样使用指南?规范化与个体化等问题。这些问题是指南制定和使用都必须考虑的,很多不一致的看法也与这些问题有关。了解它们有助于理解中国急性缺血性卒中诊治指南和其他循证指南的制定与使用问题。事实上指南要完美处理上述问题是十分困难的,容易从一个极端走到另一个极端。因为人们往往立足于其中某一个角度或某一个方面提出问题,而可能忽略其他同样重要的方面。但指南制定小组却应尽可能考虑到多方面的问题,并抓住主要和关键方面,努力使指南既科学又实用。

应当认识到,任何一个指南都不可能完美无缺,但应尽量严谨使偏倚降低到最低限度,做到当前最好。判断一个指南是否可靠和可行,应该看它的制定方法是否科学并结合了当地情况。循证制定指南(evidence-based guideline development, EBD)的方法是当前国际上脑血管病指南制定的主流方法^[6-11],是将推荐强度与相关证据质量明确地联系起来,依据对现有证据进行评价的结果来确定推荐意见的强度。当然,循证指南不可能解决所有临床诊治难题,对其期望

值不应过高,但循证指南最大的优点是增加了指南的透明度和客观性,减少了主观片面性,能帮助临床医生知晓某一疗法的当前临床研究证据质量和现状,做到知情决策(informed decision making),从而对诊治方法的选择更加科学合理。以下从循证指南制定方法角度解读中国急性缺血性卒中诊治指南 2010 版,希望对新指南的使用和推广有所帮助。

一、指南制定应该规范化吗?

指南的主要目的和作用是规范临床医疗行为,提高医疗服务质量。一个好的指南才可能达到这个目的。但制定指南过程会有各种偏倚,应该采取措施予以防止或尽可能减少。主要偏倚有:①制定者知识和认识的局限性;②收集和参考的研究证据不全面;③制定者的主观性和个人偏见;④理想化与可行性的脱节;⑤当地文化传统习惯的影响等。成立多人多学科指南制定小组,多次讨论、全面检索研究证据、制定客观的证据质量评价标准,让指南制定方法和原则公开化、透明化等规范化的措施可以减少这些偏倚。我们已熟悉和公认,临床医师处理患者应该规范化,其目的是提高医疗质量,因为不规范的医疗行为可能为患者带来伤害。临床研究的设计与实施应该规范化,其目的是为了提高研究质量得出更为可信的结果,因为不规范的研究可能得出错误结果而误导临床实践。显而易见,临床指南特别是全国性的指南其影响面较前二者都更加广泛和深远。因此,如同临床医疗实践和临床研究方法需要规范一样,指南的制定方法更有必要遵循当前国内外普遍认可的规范,使指南更加科学、客观、可靠和恰当,真正起到对临床实践的正确指导作用。因此,美国心脏协会^[7]与欧洲卒中组织^[12]等对其发布的各种指南都有统一的模式和规范。世界卒中组织也发布了脑卒中指南制定方法手册^[6]。

基于国际规范,新指南在前言中介绍了指南制定的原则方法^[1]。其核心是全面分析和评价当前研究证据并达成共识提出推荐,重视将国际公认的指南制定原则与中国国情相结合。新指南对某疗法提出推荐意见的原则为基于研究证据,综合考虑疗效、不良反应、价格和易使用性等多方面因素。对高风险、有创性、高费用或不方便疗法的推荐相对更为慎重,例如对介入疗法,手术或易致出血的疗法等,其推荐就较阿司匹林这类无创性、低风险、低花费且易使用的疗法更加严格。新指南的修订过程历时近 2 年,经过 8 次会议讨论并征求了各级临床医生意见,最后达成共识。尽管如此,也还可能不完善,需要更新和改进,特别是吸纳更多相关专业的代表参加讨论。

二、循证与共识

循证制定指南的方法步骤可归纳为 9 个方面:①成立制定指南的专门小组;②确定指南拟解决的问题;③全面收集最好的证据;④分析评价证据,根据质量对证据进行分级;⑤依据对证据客观评价结果提出推荐意见,并提供证据水平和推荐强度对照表,对推荐强度和证据级别进

行标注;⑥咨询,组织专家对指南稿进行讨论评审;⑦最后定稿正式通过指南;⑧推广应用指南;⑨定期更新^[6]。简言之,循证与共识是指南制定的基本方法。

(一)指南制定应该循证

已公认,指南制定应该循证。但对证据质量的理解和认识不同会影响对证据的使用。因此,需要有对证据的背景介绍和对证据质量进行客观分级,并在推荐意见后标注其依据的证据级别。目前,各国卒中指南使用的证据分级和推荐强度表达方式有所不同,但实质是相似的^[7,8,13-15]。关于治疗研究的证据按质量及可靠程度可简要分为五级(可靠性依次降低)。一级,所有随机对照试验(RCT)的系统评价。二级,单个的样本量足够的 RCT。三级,设有对照组但未用随机方法分组的研究。四级,无对照的系列病例观察。五级:专家意见^[9]。循证指南中的证据水平多与这一证据质量划分原则类似。国际公认 RCT 的系统评价或大样本 RCT 结果是证明某种疗法有效性和安全性最可靠的依据,指南多定为 A 级证据。

新指南在对各国指南的证据与推荐强度对照表进行分析后,结合国情并注重实用性制定了相应的标准(见表 1);对相应临床问题先介绍了相关临床研究证据背景,再提出推荐意见,并有一一对应的参考文献。力求在做出推荐意见时有证可循。

表 1 治疗指南的推荐强度和证据等级标准

推荐强度	
I 级	基于 A 级证据或专家高度一致的共识
II 级	基于 B 级证据和专家共识
III 级	基于 C 级证据和专家共识
IV 级	基于 D 级证据和专家共识
证据等级	
A 级	多个随机对照试验(RCT)的 Meta-分析或系统评价;多个 RCT 或 1 个样本量足够的 RCT(高质量)
B 级	至少 1 个较高质量的 RCT
C 级	未随机分组但设计良好的对照试验,或设计良好的队列研究或病例对照研究
D 级	无同期对照的系列病例分析或专家意见

(二)指南制定也应重视共识性意见^[16]

实践证明,如果一种疗法有高质量大样本随机对照试验证据(A 级或 I 级证据),其使用一般不存在或较少有争议,因为这样的证据令人信服。A 级证据虽然客观好用,但现实是因为研究资源有限,有 A 级证据的疗法非常少。以急性卒中的治疗为例,在漫长的 15 年间,仅卒中单元、缺血性卒中 4.5 小时内静脉溶栓、口服阿司匹林和开颅减压术治疗恶性大脑中动脉梗死的效果有充分可靠的 RCT 或系统评价研究证据(A 级证据)。这种状况在短期内将很难改善。临床医生特别是发展中国家的临床医生往往面临大量无 A 级证据的疗法需要选择,其中不少是当地长期广泛使用的特色疗法。如果一种疗法缺乏 A 级证据,究竟应该用或不用往往存在激烈争论。抗凝剂在急性脑梗死中使用的争议最具代表性^[17-19]。争论各方都有充分理由而不服对方的观

点。发达国家或发展中国家都存在这种现象,但在发展中国家积极使用各疗法的倾向性更明显。面对 B 或 C 级证据,争议的焦点为:反对使用的一方强调目前尚无可靠证据证明其利大于弊,不应使用^[18, 20-21];而主张使用的另一方则认为目前还无充分证据证明其无效,无有效的证据不等于无效,可以选择性使用^[17]。换言之,当一种疗法既无充分证据(A 级)证明有效也无充分证据证明无效时,是否应该使用是很难统一的。同时人们对证据可靠性的看法也常有分歧,在这些情况下专家共识比个人观点更可靠,在指南制定中起着重要作用,高度一致的共识还可以作为 I 级推荐^[7, 16]。因此共识很重要,但应认识到共识离不开当时当地客观大环境及传统文化的影响,也会随着科学的发展而改变。

新指南正是根据以上考虑,本着科学和实用的出发点制定了证据等级和推荐分级标准(见表 1)。对推荐强度的每一级都在证据的基础上加上了专家共识,清楚地表明了“证据等级+共识”是推荐强度的基础,比其他指南更加坦率承认了共识在新指南制定中的作用。例如,对急性缺血性卒中是否静脉使用尿激酶的问题,美国指南推荐不能在临床试验以外的情况下使用,欧洲指南没有推荐使用。新指南基于国内一个多中心随机对照试验证据在专家共识基础上推荐可以选择性地使用并标记为 II 级推荐, B 级证据^[1, 22]。新指南将“II 级推荐”定义为基于“B 级证据和专家共识”的推荐,其他级别的推荐类似(表 1)。还有一些中国的特色疗法如降纤酶,新指南推荐在一定条件下可限制性地使用,标记为 II 级推荐, B 级证据,但美国和欧洲则未予推荐。熟悉国内外多种指南的临床医生可能对此国内外差异难以理解。然而,对这种差异不应简单归结为孰对孰错,而应理解为这是指南制定小组达成的共识,代表着当时当地大环境下多数人的认识水平,而随着科学的发展和证据的增多,与发达国家的这些差异是可能改变的。因此,新指南的推荐意见不是证据的简单罗列,而是对证据评价解释并达成共识后做出的推荐。

三、国际接轨与本土特点

目前,发达国家脑卒中指南内容基本类似。亚洲某些指南也是基本西化。日本脑血管病指南则对欧、美未推荐的本国特有产品和服务给予了特殊考虑^[23-24]。国内绝大多数专家认为指南应该考虑当时当地的具体情况,应体现国情而不能完全照搬国外指南。应当认识到,指南是不可能脱离当地传统文化影响的,特别是在有数千年传统文化历史的中国。过度照搬西方指南和过度强调国情忽略国际科学发展趋势都是不对的。但知易行难,在实施和操作中这个尺度是很难准确界定而需要探索的。

新指南采取的原则是:对国内特色疗法纳入标准为,药物要求有多中心随机双盲安慰剂对照试验;非药物疗法则要求有多中心随机对照试验。众所周知,国内发表的很多研究自称是随机对照试验,但实质上不是,而是低质量的报告,若不加分析,评价的引用是会误导的。以上纳入标准可以把国内相对较好质量的研究筛选出来,结合专家的讨论和共识性意见,在当前可基

本达到相对客观并有利于倡导开展更多高质量的随机对照试验。循证医学是临床医学的必然趋势,但临床研究质量的提高和循证并非一夜之间能够实现,还有相当漫长的路程。不应该将循证绝对化,在当前本领域国内高质量多中心随机对照试验极少,的情况下循证是相对的,指南尽可能使用当前可得到的最好证据是合理和现实的^[25]。此外,新指南引用了来自于中国本土的研究报告共 20 个,并首次对中医药的使用提出了结合国情的循证推荐意见,可以说在体现本土国情方面做了很大努力。

四、高端标准与基本要求

全国性指南应照顾国内多数医院的现实条件。过度考虑大医院的条件而忽略多数医院的现实是不恰当的,除非指南明确说明是专门针对某些高级别医院或发达地区制定的。例如,脑梗死超早期做 DWI 最能清楚显示梗死灶,但目前国内多数医院不能常规开展。因此,新指南在推荐意见中并未强求,而要求做 CT 是必须的。又如,评价病情严重程度建议使用美国国立卫生院卒中量表(NIH 量表)等,但没有强行规定。有些医院可以做得更好,高于指南推荐的水平,但多数医院不应低于指南推荐的基本要求。与国家基本药物目录类似,若条件容许,患者选用目录以外的药物也是可以的。

五、研究进展与实际应用

指南是相对成熟的文件,推荐的不是进展或某些观点,而是世界和国内普遍公认和较成熟的基本疗法,对未得到普遍认可的新进展、新观点可以在背景中描述,但不一定会推荐,尤其是未得到重复验证和公认的一家研究结果或个人观点。因此,系统评价、特别是 Cochrane 系统评价是指南常用的证据基础。与专著和教科书不同,指南更加关注与临床实际操作有关、更接近临床的研究进展,如果缺乏临床研究也关注相关的基础研究结果。理论学说的阐述不是指南重点,临床证据及基于此的推荐意见才是核心内容。例如,对于溶栓患者的选择,新指南和各国指南更加强调的是两个方面:一是尽早急诊做颅脑 CT 检查排除出血;二是对照适应证和禁忌证筛选溶栓患者。做到这两点,并结合个体患者的情况可以基本满足溶栓患者的恰当选择,较使用其他分型法更加简便快速易行,广大医生更容易掌握。牛津郡社区卒中研究分型(OCSP)可以使用但不是必须,不做 OCSP 分型不影响患者的处理,因此各国指南均未包括。急性阶段使用 TOAST 分型的目的是了解病因和发病机制,为针对性的二级预防提供依据,虽不是最完美的方法,但仍是当前国际上普遍认可较成熟的分型。很多改良版本已发表,但尚在研究之中,当今后出现公认更好的分型法时,新指南会跟进更新。同样,进展性卒中也属于研究和争论阶段,目前尚无证据表明需要采用与其他一般卒中不同的处理方法。因此,当前各国指南都没有专门分出来。从实用的角度出发,新指南在形式上与旧版有所不同,根据急性缺血性卒中的主要处理过

程,依次对全程主要的临床问题给出了推荐意见,以方便临床医生查询。

六、清楚界定与模糊描述

对有充分证据或有高度一致共识的问题,指南应该清楚界定,例如有 I 级推荐 A 级证据的措施。但临床问题十分复杂,高级别研究证据非常有限。卒中临床中缺乏研究证据并难以达成共识的问题还不少,指南不应对此类问题规定得太死太细,不应绝对化和强制化。新指南对有争论尚不能达成共识的问题没有强制性进行界定或一刀切,而是给出一个范围或模糊表述,以便临床医生在指南原则指导下根据经验进行灵活的个体化处理,减少错误的发生。这是承认医学不确定性的科学态度。例如,缺血性卒中急性期的时间划分尚不统一,有 1 周、2 周、1 个月的不同观点和用法,轻型为 1 周和重型为 1 个月世界上还没有统一的界定。故新指南描述为“一般指发病后 2 周内”。又如,溶栓适应证中“脑功能损害的体征持续存在超过 1h,且比较严重”及“CT 无早期大面积脑梗死影像学改变”两句中怎样界定“比较严重”和“早期大面积脑梗死影像学改变”是临床医生提得较多的问题。由于对 NIHSS 量表判断病情严重度的作用和分界值,及 CT 梗死面积的界定缺乏足够的研究证据且本组专家未能达成共识,故采用了模糊表述,临床医生实际操作时参考量表或根据临床经验进行个体化评估判断病情严重程度都是可以的,其基本原则是选出出血风险小并能受益的溶栓患者。目前,美国、欧洲和加拿大指南都没有规定 NIHSS 的下限^[7-8, 15],关于 NIHSS 的上限,欧洲管理机构不推荐 NIHSS ≥ 25 分的重症患者给予溶栓^[8],美国指南提到 >22 分可能预后差,易出血转化^[7],欧洲协作性急性卒中研究-3 (ECASS3)的溶栓纳入标准是 NIHSS 4~25 分^[26];美国指南提出的 CT 低密度范围大于 1/3 大脑半球可作为“早期大面积”的参考^[7]。

七、怎样使用指南

临床决策是医生根据指南结合个体患者病情选择诊治方法的过程,正确使用指南是临床医生做出正确临床决策的重要保障。首先应该明确,临床实践指南只是为临床医生处理临床问题制定的参考性技术文件,不是法规。不应该不分个体患者的具体情况盲目地、教条地照搬使用。指南是对多数(或典型)患者或多数情况提供的普遍性指导原则,不可能包括或解决每一个体患者所有复杂、特殊的临床问题。面对具体的个体患者,临床医生应在指南的指导下,根据具体病情及多方面的因素选择诊治方法。应用临床技能和经验迅速判断患者的健康状况和建立诊断的能力,以及判断患者对干预措施可能获得的效益和风险比的能力是临床医生正确使用指南做出恰当个体化处理的基础。此外,患者的意愿,即患者所关心和期望的也是做出诊断和治疗等决策时应当考虑的因素。怎样使用指南,以下五点意见供参考。

(一)看方法原则

根据指南介绍的制定方法和过程来判断其严谨性和可靠性。如果不科学不合理则可以不予采用。了解其指南制定的方法,可以帮助使用者判断指南推荐意见的可信程度。

(二)看推荐强度和证据等级

①阅读证据等级与推荐意见强度表,了解其意义,以便判断和权重推荐意见的可靠程度。

②根据推荐强度确定临床应用。如果一种疗法的使用为 I 级推荐,则多数患者若无禁忌证就应当使用;如为 II 级推荐,可有选择性地使用,但应注意还需更多证据,存在的不确定性、共识还起着相当的作用,应随时注意新证据的发表;若为 III 或 IV 级推荐,则提示证据更加缺乏,共识的成分更多,具有更大的不确定性,更需要依靠医生对风险和效益比的判断能力。但总的原则是,如果没有充分理由,就应该参考指南的意见,因为即使是 III 或 IV 推荐,也是大量复习文献结合多人多次讨论达成的共识,在多数情况下比起个人或局部有限的经验来说,其参考价值更大。

(三)考虑患者方面的意愿

临床上患者病情常很复杂,面对两难选择的情况并不少,特别是面对高风险、有创性和高费用的疗法时,应与患方充分沟通,取得知情同意。

(四)不同指南间或不同规范化文件之间出现矛盾时怎么办?

各国不同的指南对基于同级的证据可能给出不同或完全相反的推荐意见。各指南间推荐的不同说明对非 A 级的证据人们有着不同的解读,这种解读代表了指南制定组的共识,所做出的推荐意见是证据和共识相结合的结果。临床医生应优先参考本国指南的推荐意见,并结合具体临床实际来为患者选择治疗方法,除非本国指南有明显错误。目前,卒中的防治有各种可以参考的规范化文件,例如指南、共识、单病种管理、临床路径、教科书和说明书等。临床医生们已经发现互相间内容的不同和矛盾。如何对待这些不同?建议主要关注这些文件是怎样制定出来的;根据它们的制定方法和过程是否严谨来判断其可靠性;看推荐的依据,看背景中的证据基础和来源,看参考文献是否全面和与时俱进等。指南一般是专业学术团体组织多位专家,反复讨论征求意见、达成共识形成的,特别是进行了全面的文献检索和分析评价,并提供了参考文献和证据等级及推荐强度的指南相对是更可靠的。虽不一定最准确,但基本上代表了当时当地多数专家对当前研究证据和临床现实的认识水平和接纳情况。

(五)怎样评价临床实践指南?

临床实践指南应该经受评价,但评价方法应该正确和规范。世界著名临床医学专家、循证医学的奠基人之一 David Sackett 指出,确定某个指南的质量主要应根据两个方面:一是是否收集了所有最新(过去 12 个月内)的有关证据,并进行了分析评价和对其真实性(validity)进行了分级?二是是否对每一条推荐意见标注了其依据的证据级别和相关文献出处^[25]?此外,是否结合了当地实际情况也很重要和现实^[6]。

八、规范化与个体化等问题

循证医学的普遍真理应该与个体患者的具体病情相结合,任何机械和教条都是不对的。医学是“不肯定的科学和可能性的艺术”。医学本身的不确定性和患者的个体化差异导致对同一临床问题的多种不同处理意见和方式。对同一种疗法,有人主要考虑疗效,有人却更关注不良反应,而另一些人则更在乎花费问题。但医学也是有规律可循的,每个患者也有着与其他同类患者共同的普遍性问题需要处理,指南可以对处理普遍性的临床问题提供指导性意见。个体化处理是人们反复强调的重要概念,是临床医学的理想境界,但在当前的科学发展阶段有着相当的难度。在有指南的情况下具体怎样做?事实上,指南中没有清楚界定的地方,没有 I 级推荐 A 级证据时,没有提到的临床问题等都是进行个体化处理的空間。指南不可能包罗万象、面面俱到,主要包括的是国际国内热点和有争议并与患者预后密切相关的重点问题。对新指南没有提到的临床问题,例如肿瘤伴卒中是否可溶栓?频发的 TIA 是否应该溶栓等,这些是国际上研究较少的特殊情况,医生可通过查询研究证据、结合经验和与当地医生讨论进行个体化处理。同时还应提倡对这些问题积极开展或参加高质量的临床试验尽量提供证据。发展中国家往往研究经费缺乏,困难很大,但也应开展当时当地能够进行的最好研究。

指南制定方法是动态发展的,有一个探索的过程,必将不断改进和完善^[27-29]。指南本身绝非一成不变的,科学化合理化制定出的指南,本身代表在当时当地对某一诊疗现状动态认识过程中的相对真理,这种科学陈述性文献中的主要推荐意见和内容应当直接用来规范我们从医者当时的医学行为,并且还要根据患者实际情况个体化处理和科学合理应用指南。我们将继续收集各方意见不断改进完善脑卒中的指南制定方法,促进脑血管病的指南制定更加规范化,提高指南应用的依从性,与时俱进,不断更新,最终为提高脑血管病的防治水平做出积极贡献。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43: 146-153.
- 2 苏镇培, 刘鸣, 张苏明. 对“中国急性缺血性卒中诊治指南 2010”的几点意见及回复[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43: 843-846.
- 3 刘鸣. 关于急性缺血性卒中诊治指南中有关分型、分期治疗问题的答复[J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10: 151-152.
- 4 王拥军针对“中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010”答疑荟萃[EB/OL]. [2011-04-14]. <http://neuro.dxy.cn/bbs/thread/17447086?keywords=%E4%B8%AD%E5%9B%BD%E6%8C%87%E5%8D%97#17447086>.
- 5 指南寄语 [EB/OL]. [2011-04-14]. <http://www.sinostroke.com/jiyu.aspx>.
- 6 Clinical practice guideline development handbook for stroke care [R/OL]. Switzerland: World stroke organization stroke guidelines sub-committee, 2009. [2011-04-14]. <http://www.world-stroke.org/guidelines.asp>.
- 7 Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke[J].

- Stroke, 2007,38:1655-1711.
- 8 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. Cerebrovasc Dis, 2008,25:457-507.
- 9 刘鸣,何俐. 神经疾病领域循证医学的应用概述[J]. 中华神经科杂志, 2000,33:368-370.
- 10 刘鸣. 临床实践指南[M]//王家良. 循证医学. 北京:人民卫生出版社, 2005:158-162.
- 11 何权瀛. 对加强我国循证指南制订工作的几点思考[J]. 中华医学杂志, 2008,88:1804-1805.
- 12 Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004[J]. Eur J Neurol, 2004,11:577-581.
- 13 National collaborating centre for chronic conditions. Stroke: National clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA) [R/OL]. London: Royal college of physicians, 2008. [2011-04-14]. [Http://bookshop.Rcplondon.Ac.Uk](http://bookshop.Rcplondon.Ac.Uk).
- 14 National stroke foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010 (draft) [R/OL]. Melbourne australia: National stroke foundation, 2010. [2011-04-14]. <http://www.strokefoundation.com.au/clinical-guidelines>
- 15 Albert provincial stroke strategy. Emergency management of acute stroke [R/OL]. 2010. [2011-04-14]. <http://www.strokestrategy.ab.ca/pillar-recommendations.html>.
- 16 刘鸣,杨杰,王一平. 对循证指南制定方法与临床应用的新思考[J]. 中国循证医学杂志, 2009,9:127-128.
- 17 Caplan LR. Resolved: Heparin may be useful in selected patients with brain ischemia[J]. Stroke,2003,34:230-231.
- 18 Sandercock P. Full heparin anticoagulation should not be used in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2003,34:231-232.
- 19 Donnan GA, Davis SM. Heparin in stroke: Not for most, but the controversy lingers[J]. Stroke, 2003,34:232-233.
- 20 Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (4):CD000024.
- 21 Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (4):CD000119.
- 22 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007.
- 23 Shinohara Y, Yamaguchi T. Outline of the japanese guidelines for the management of stroke 2004 and subsequent revision [J]. Int J Stroke,3:55-62.
- 24 The joint committee on guidelines for the management of stroke. Japanese guidelines for the management of stroke 2009 [R/OL]. Japan: The Japan Stroke Society, 2009. [2011-04-14]. [Http://www.jsts.gr.jp/jss08.html](http://www.jsts.gr.jp/jss08.html).
- 25 Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM[M]. 2nd edition. London: Churchill Livingstone, 2000.
- 26 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2008,359:1317-1329.
- 27 杨杰,刘鸣. 急性缺血性脑卒中临床实践指南的现状及趋势[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2002,28:400,附 401-402.
- 28 Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines[J]. Arch Intern Med, 1992,152:946-952.
- 29 Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, et al. Towards evidence-based clinical practice: An international survey of 18 clinical guideline programs[J]. Int J Qual Health Care, 2003,15:31-45.

短暂性脑缺血发作早期卒中风险预测方法的研究进展

冷昕祎,王拥军 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科

一、TIA 的定义及流行病学

(三)颅内大动脉的影像学检查

二、TIA 患者常见早期卒中风险预测方法

(四)TIA 患者早期卒中风险预测的综合方法

(一)评分工具

(二)磁共振弥散加权成像(DWI)

三、TIA 患者早期卒中风险预测前景

短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)是常见的脑血管病,中老年人尤甚。TIA 具有发作持续时间短、发作后症状可完全缓解的特点,但发作后早期卒中风险较高,因此本文拟对近年来 TIA 早期卒中风险预测方法的研究进展进行综述,以促进临床对患者进行分层管理和治疗。

一、TIA 的定义及流行病学

TIA 的定义自 20 世纪 60 年代以来,经历了多次改良。20 世纪 60 年代中期,TIA 被定义为短暂性、局灶性、血管源性的神经功能缺损,时间小于 24h^[1]。随着影像学技术的发展,2002 年,部分神经内科专家提出了 TIA 的新概念,即“由于局部脑或视网膜缺血引起的短暂性神经功能障碍,持续时间小于 1h,而且没有急性脑梗死的证据”^[1]。2009 年,美国心脏病学会(American Heart Association, AHA)提出了修正的 TIA 定义,即目前的最新定义:“由于局部脑、脊髓或视网膜缺血引起的短暂性神经功能障碍,且排除急性脑梗死”^[2]。但是,至 2012 年,临床及研究中使用的 TIA 定义多为 TIA 的 24h 定义,本文中的 TIA 也是指传统意义的 TIA。

2012 年,各项研究所涉及的人群构成存在较大差异,因此所得的 TIA 发病率各有差异。由于近年关于中国 TIA 流行病学的数据很少,因此我们以美国为例—美国 TIA 的年发病率约为 0.37‰~1.1‰,人群患病率约为 2.3‰^[3-4]。每年,美国境内可发现 240 000 例 TIA 患者^[5]。

二、TIA 患者常见早期卒中风险预测方法

TIA 患者发病后短期内出现卒中的风险很高。2012 年的研究,主要关注 TIA 发病后 2d、7d、30d 或 90d 的卒中风险。例如,在 Wu 等^[6]的一项综合了 11 项研究结果的系统综述中,TIA 患者发病 2 天、30 天以及 90 天内发生卒中的风险分别为 3.5% (95% CI 2.1%~5.0%), 8.0%

(95% CI 5.7%~10.2%)和9.2% (95% CI 6.8%~11.5%)。但是,由于医疗资源等因素的限制,并非所有 TIA 患者均可住院治疗。因此,为了早期识别高危患者并早期介入以降低卒中发生率,需要对 TIA 患者进行卒中风险的预测,即进行危险分层。至 2012 年,常见的 TIA 患者早期卒中风险预测方法主要包括几种评分工具(如 California 评分、ABCD 评分、ABCD² 评分和 ABCD³ 评分)、磁共振弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)、颅内大动脉的影像学检查及以上几种方法的结合^[7]。

(一)评分工具

2000 年,Johnston 等^[8]提出了 California 评分。他们在对 16 所医院急诊室的 1707 例诊断为 TIA 的患者进行队列研究后发现,有 5 个变量为 TIA 后卒中的独立预测因子。这 5 个变量分别为年龄大于 60 岁(OR = 1.8),糖尿病(OR = 2.0),症状持续时间超过 10min(OR = 2.3)以及出现肢体无力(OR = 1.9),出现言语障碍(OR = 1.5)的症状。在该研究的 1707 例患者中,无上述 5 个危险因素中任何一个危险因素而在 90 天内发生卒中的患者的比例为 0%,而具有上述所有 5 个危险因素且在 90 天内发生卒中的患者的比例为 34%。随着 TIA 早期卒中风险预测研究的进展,该评分很快被其他更准确的评分所取代。

2005 年,Rothwell 等^[9]在对牛津郡社区卒中项目(Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP)注册人群中的 209 例疑似或确诊 TIA 的患者进行队列研究后,提出了一种 TIA 后 7 天内卒中风险的预测方法,即 ABCD 评分。总分为 6 分,其具体内容包括(A)年龄 ≥ 60 岁 = 1 分;(B)收缩压 > 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg = 1 分;(C)临床表现,单侧肢体无力 = 2 分,不伴肢体无力的言语障碍 = 1 分,其他症状 = 0 分;(D)症状持续时间 ≥ 60 min = 2 分,10~59 min = 1 分, < 10 min = 0 分。而后 Rothwell 等^[9]在牛津血管研究(Oxford Vascular Study, OXVASC)的人群中对该评分方法进行验证,结果发现 ABCD 评分 ≤ 3 分且发病后 7 天内发生卒中的患者比例为 0%,而 ABCD 评分为 4、5、6 分且 7 天内发生卒中的患者比例分别为 1%、12%、和 31%。Tsivgoulis 等^[10]进行了一项包含 226 例 TIA 患者的研究以评估 ABCD 评分的效度。这项研究发现,ABCD 评分 ≥ 5 分的 TIA 患者发病后 7 天和 30 天内的卒中风险比 ABCD 评分 ≤ 4 分的患者高 8 倍。然而在西班牙的一项前瞻性研究中,Purroy 等^[11]发现,345 例连续登记的 TIA 患者发病后 7 天内发生卒中的比例仅为 4.9%(17 例患者)。其中 ABCD 评分 < 4 分的患者中有 7 例在发病 7 天内发生卒中,而 ABCD 评分 ≥ 4 分的患者中有 10 例在发病后 7 天内发生卒中,即 TIA 发病后 7 天内出现卒中的患者较为平均地分布于 ABCD 评分分值不同的患者群体中。因此,他们认为 ABCD 评分对卒中风险的预测价值较小。

2007 年,California 评分和 ABCD 评分的作者们将其各自研究的数据(共包括 1916 例来自 California 评分和 ABCD 评分队列研究的原始病例)进行结合,并采用标准化的方法进行重新分析。而后,Johnston 等^[12]在总数为 2893 例患者的 4 组独立的 TIA 病例队列中进行验证,从而

提出了 ABCD² 评分。这个评分方法较 ABCD 评分增加了糖尿病的项目,即合并糖尿病记 1 分,总分为 7 分。在该项研究中的 4 组独立的 TIA 病例队列中,ABCD 评分预测患者发病 2 天内发生卒中的 C 值为 0.62~0.76,California 评分的 C 值为 0.60~0.75,而 ABCD² 评分的 C 值为 0.62~0.79。Andrew 等^[13]对 1667 例发病 24 小时之内且既往无卒中病史的疑诊 TIA 住院患者进行 ABCD² 评分,并记录患者发病 7 天时的预后。这项研究发现,ABCD² 评分预测 TIA 发病后 7 天内卒中的 C 值为 0.59,预测 TIA 发病后 7 天内致残性卒中的 C 值为 0.71,而 ABCD² 评分提示的卒中低危患者(ABCD² 评分 $\leq$ 3 分)发病后 7 天内出现致残性卒中的风险较低(阴性似然比为 0.16,95% CI = 0.04~0.64)。因此作者认为,ABCD² 评分最好是应用于确定早期发生致残性卒中风险较低的患者,而其他方面的效度还需进一步进行较大规模的临床研究验证。

2010 年,Áine 等^[14]于 Lancet Neurology 杂志上发表了 ABCD³ 评分,这一评分在 ABCD² 评分的基础上增加了 Dual-TIA 一项,即在目标 TIA 发作前 7 天内有额外的 TIA 发作史,占 2 分。在 Áine 等的研究中,ABCD³ 评分用于预测 TIA 后 7 天内卒中风险的曲线下面积(Area under curve, AUC) = 0.80(95% CI 0.74~0.85),高于 ABCD² 评分的预测效能(AUC = 0.71, 95% CI 0.64~0.77), $P = 0.012$ 。

(二)磁共振弥散加权成像(DWI)

DWI 对缺血性改变十分敏感,且相当多的 TIA 患者 DWI 可见急性缺血病灶。在一项关于 TIA 患者 DWI 的系统综述所涉及的 19 项研究中,DWI 出现异常的患者比例为 16~67%不等^[15]。例如,在 Kidwell 等^[16]的研究中,近半数(48%)临床诊断的 TIA 患者出现 DWI 异常。而在另外一项研究中,78 例 TIA 患者发病后 76 小时之内完成 DWI,其阳性率为 21%^[17]。

TIA 相关研究表明,TIA 患者出现 DWI 的异常与其早期卒中风险增加相关^[18-20]。Francisco 等^[18]于 2004 年发表的一项 DWI 和 TIA 相关研究中发现,症状持续时间 $>60\text{min}$ 且 DWI 异常是 TIA 患者发病后 90 天内脑缺血事件(HR = 5.33,95% CI 1.01~25.91, $P = 0.038$)和所有血管事件(HR = 5.63,95% CI 1.17~27.05, $P = 0.031$)的独立危险因素。因此,研究者得出结论,症状持续时间 $>60\text{min}$ 且 DWI 异常的 TIA 患者出现缺血事件的风险很高。

在 Brett 等^[19]2009 年发表的一项采用 D-二聚体、DWI 及 ABCD² 评分对 TIA 患者进行危险分层的研究中,所有患者中的 23%及 DWI 阳性患者中的 64%出现终点事件,而 DWI 阴性患者中仅有 11%出现终点事件(OR = 14.2, 95% CI 4.6~44, $P < 0.001$)。在经过 ABCD² 评分校正后,DWI 阳性仍然是卒中或死亡的阳性预测因素(OR = 16.1, 95% CI 4.8~53, $P < 0.001$)。ABCD² 评分为 0~3 分的患者,DWI 阳性者出现终点事件的比例与 DWI 阴性患者出现终点事件的比例差异存在统计学意义(分别为 55%和 6%, $P = 0.002$);ABCD² 评分为 4~5 分的患者,DWI 阳性者出现终点事件的比例与 DWI 阴性患者出现终点事件的比例差异也存在统计学意义(分别为 75%和 9%, $P < 0.001$);而 ABCD² 评分为 6~7 分的患者,这两个比例差异