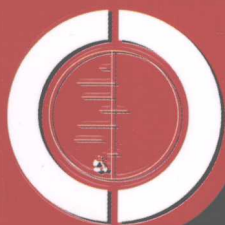


丛书总主编/ 刘 鸣



Handbook of Clinical
Evidence-based Treatment

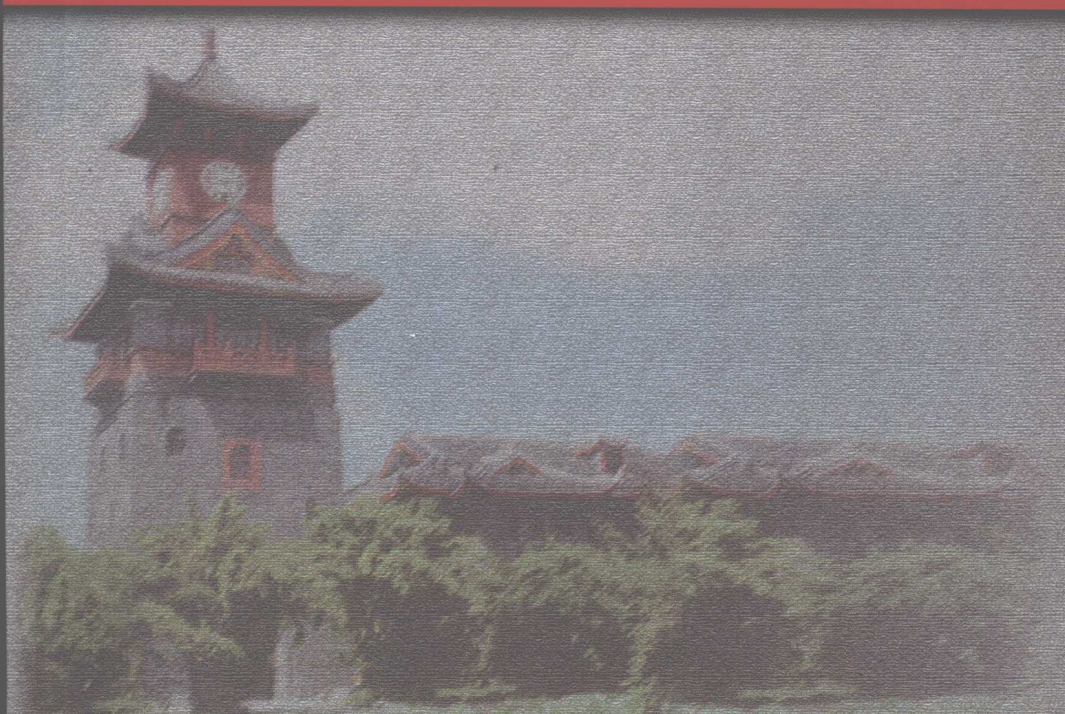
临床循证治疗手册

神经内科疾病

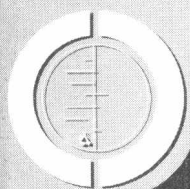
主 编 / 刘 鸣



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



丛书总主编/ 刘 鸣



Handbook of Clinical
Evidence-based Treatment

临床循证治疗手册

神经内科疾病

主 编/ 刘 鸣 副主编/ 张世洪 曾宪容

编 者 (按拼音排序)

董 薇 方 媛 冯社军 郝子龙 李 伟

李卫征 刘 鸣 刘志勤 柳 华 杨伟民

曾宪容 张世洪 张舒婷

秘 书 方 媛 卫茂玲



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



图书在版编目(CIP)数据

临床循证治疗手册 神经内科疾病/刘鸣主编.

—北京:人民卫生出版社,2008.3

ISBN 978-7-117-09770-3

I. 临… II. 刘… III. ①治疗学-手册②神经系统疾病-治疗-手册 IV. R45-62 R741.05-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 000122 号

临床循证治疗手册 神经内科疾病

主 编: 刘 鸣

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](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 10.25

字 数: 260 千字

版 次: 2008 年 3 月第 1 版·2008 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09770-3/R·9771

定 价: 22.00 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)

前 言

20 世纪 80 年代中期,当我还是住院医生时,一个疑问便开始萦绕在心,长期没有得到满意答案,即为什么所接触到的大量医学科研都与动物实验或实验室研究有关,而日常医疗工作中的实用性纯临床问题却研究很少?直到我于 1995~1997 年在世界卫生组织(WHO)奖学金资助下,赴英国爱丁堡大学学习脑血管病防治,在牛津大学接触到循证医学时,才发现原来国际上临床研究已经非常活跃,已有很多临床研究证据可用于指导医疗实践。在各种临床研究中,随机对照试验及其系统评价结果是最可靠的临床证据。同时也发现对同样的疾病或病情,国内外临床处理方法差异甚大。英、美等发达国家医生使用的疗法普遍偏少。对脑卒中的治疗,他们使用的药物偏少,而采取更多非药物的护理和康复措施;较少让患者长时间躺在床上输液,而鼓励患者起床活动偏多。这些差异曾让我费解,因为还没有充分的证据,直到现在还不能肯定谁更正确。与英、美等发达国家医生多次交流后发现,他们习惯于等临床试验结果证明有效后才开始使用一种新疗法,而并非只根据动物实验结果或病理生理推理或个人经验治病。这应该是中西方治疗差异的解释之一。面对循证医学的全新理念、中国医疗资源严重缺乏而临床多种疗法难以选择的现实,为提倡科学治病,高效利用有限卫生资源,为患者选择当前最好的治疗方案,我与华西医院的同事们

于 1996 年将循证医学和 Cochrane 协作网引进中国。

在十余年探索循证医学与临床实践相结合的过程中,不断有医生告诉我,希望这批在国内最先从事循证神经病学和循证脑血管病防治医疗、教学与研究工作的医生们,撰写一本对临床工作有指导作用、体现循证医学原则的实用型临床参考书。另一方面,当今的神经病学已不再是从前偏重诊断和预后,治疗措施较少的状况了。相反,我们常常面对太多的选择以至于难以选择。写一本能帮助临床医生在科学证据指导下选择当前最佳治疗方案的参考书,也是很多神经科临床医生对我们的期望。经过本书全体编者的努力,这本手册终于完成并将与读者见面。

本书内容以治疗为主,目的是为从事神经疾病临床工作的医生提供治疗方案选择的参考。与传统治疗手册不同的是,对于一种热点疗法,本书尽可能分证据与推荐意见两部分,告诉读者有关临床研究证据现状如何,再对临床现实中怎样使用提出推荐意见,并尽可能标记证据强度和推荐级别。证据强度和推荐级别的标准国际上大同小异,请参考书后附录对照表。推荐意见主要参照美国、欧洲和我国的权威指南。对这些指南都未提到、而又是我国临床常用的疗法则提出我们自己的意见供参考。应该注意推荐意见仅供参考并无强制性,医生处理个体患者的病情时可参考本书原则,但还应结合多方面的因素全面考虑。希望读者在使用本书前仔细阅读第一章循证医学基本知识,以便能更好理解书中内容,使本书真正成为你临床工作的好帮手。

本书以神经系统常见疾病的治疗特别是热点疗法为主,不强求全面性和系统性。应注意新临床证据将不断发表,本书在出版时还可能来不及更新,读者可将新研究证据作为本书补充。因时间仓促,各种不足和错误在所难免,恳切希望读者们提出批评和建议,以便我们下一版再予纠正、补充和完善。

刘 鸣

2007 年 10 月

目 录

第一章 循证神经病学基本知识.....	1
第一节 循证医学概念和起源.....	1
第二节 循证神经病学发展简况.....	2
第三节 循证临床实践方法.....	4
第二章 脑血管病	14
第一节 脑梗死	14
第二节 短暂性脑缺血发作	62
第三节 脑出血	69
第四节 蛛网膜下腔出血	79
第五节 颅内静脉系统血栓形成	86
第六节 血管性痴呆	91
第三章 癫痫	97
第一节 癫痫	97
第二节 癫痫持续状态.....	109
第四章 运动障碍疾病.....	117
第一节 帕金森病.....	117
第二节 Huntington 舞蹈病	130

第三节	特发性震颤	135
第四节	肌张力障碍	144
第五节	迟发性运动障碍	150
第六节	肝豆状核变性	154
第五章	头痛	161
第一节	偏头痛	161
第二节	紧张性头痛	180
第三节	丛集性头痛	188
第六章	周围神经病	193
第一节	三叉神经痛	193
第二节	面神经麻痹	198
第三节	吉兰-巴雷综合征	204
第四节	慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	209
第五节	带状疱疹后神经痛	213
第六节	坐骨神经痛	222
第七节	腕管综合征	229
第七章	中枢神经系统脱髓鞘疾病	239
第一节	多发性硬化	239
第二节	急性播散性脑脊髓炎	251
第八章	神经系统变性疾病	255
第一节	阿尔茨海默病	255
第二节	运动神经元病:肌萎缩侧索硬化	264
第九章	中枢神经系统感染性疾病	271
第一节	单纯疱疹病毒性脑炎	271

第二节 化脓性脑膜炎·····	274
第三节 结核性脑膜炎·····	281
第四节 隐球菌性脑膜炎·····	288
 第十章 神经肌接头疾病·····	 294
第十一章 肌肉疾病·····	306
第十二章 脊髓疾病·····	314
 附录 1 AHA(美国心脏学会)指南关于证据水平和 治疗推荐级别划分标准 ·····	 318
 附录 2 EUSI(欧洲卒中促进会)指南关于证据水平和 治疗推荐级别划分标准 ·····	 319

第一章

循证神经病学基本知识

为了让读者更好地使用本书,本章将对循证神经病学基本知识作一简介。希望读者通过本章能了解循证医学基本概念和起源、循证神经病学发展简况及循证临床实践方法,为更好地理解本书内容奠定基础。

第一节 循证医学概念和起源

一、循证医学(evidence-based medicine, EBM)概念

循证医学(遵循证据的医学)指医生对病人的诊断、治疗、预防、康复和其他决策应建立在当前最佳临床研究证据、临床专业知识技能及病人的需求三者结合的基础之上。

最佳临床研究证据指与临床密切相关的研究,包括对诊断性试验准确性及精确性的研究、对预后因素及预测强度的研究、对治疗、康复和预防措施效果及安全性的研究等等。新的、更好的证据常常推翻和代替以前的证据。医学研究异常活跃,极少存在永恒不变的“真理”。现代临床医生应终生学习,随时更新

知识,跟踪本领域最新研究进展,才能保证为病人提供高质量的医疗服务,适应 21 世纪对现代临床医生的要求。

临床专业知识技能指医生应用临床技能和经验迅速判断病人的健康状况和建立诊断的能力,以及判断病人对于干预措施可能获得的效益和风险之比的能力。

病人的需求指病人所关心和期望的。在作出诊断和治疗等决策时应当考虑这一点,体现以病人为中心的医疗模式。

二、循证医学的起源

David Sackett 的专著《循证医学:怎样实践和教授循证医学》2000 年第二版指出,最早的循证医学思想起源于中国的乾隆时期。当代循证医学概念和命名的正式形成,是以 1992 年加拿大麦克玛斯特大学的循证医学工作组发表在 JAMA 上的第一篇循证医学文章为标志。同年在英国牛津,Iain Chalmers 及同事们正式创建了英国 Cochrane 中心,次年成立了国际 cochrane 协作网,正式开始了为循证医学实践提供可靠证据——系统评价(systematic review, SR 或 Meta 分析)的协作工作。然而,循证医学并非突然出现,早在 20 世纪 70 和 80 年代,临床流行病学的发展及其对提高临床科研和医疗质量的贡献为循证医学的兴起奠定了重要基础。因此,循证医学是临床流行病学的应用和发展。同时,Archie Cochrane 等始于 70 年代的系统评价实践,以及卫生技术评估(HTA)和管理医疗(managed care)的出现均为循证医学的迅速发展起了重要的推动作用。

第二节 循证神经病学发展简况

目前循证医学已在临床医学各专业领域成为热点,并为各国政府所积极支持和采纳。循证神经病学是随着世界循证医学和临床神经病学的进步而发展的。国际上,将循证医学理念引

人神经疾病领域是 20 世纪 90 年代初,最先从脑血管病的循证防治开始的。英国爱丁堡大学神经内科 1993 年建立了 Cochrane 脑卒中协作组,率先在神经疾病领域开展提供系统评价证据的工作,并于 1997 年发表了神经疾病领域最大的多中心随机对照试验(International Stroke Trial, IST),其基于社区的卒中登记项目(OCSP)为了解卒中自然史和疾病规律提供了大量可靠的临床证据,为循证神经病学的发展起到了带头和示范作用。本作者于 1995 年在英国牛津大学和爱丁堡大学神经内科参加了与脑卒中有关的循证医学培训和研究工作,于 1996 年将循证医学引进国内,并与四川大学华西医院的同事们一起创建了亚洲和中国第一个循证医学中心暨中国 Cochrane 中心,并在神经内科开展循证临床实践。迄今已发表关于脑卒中防治等 Cochrane 系统评价多篇,完成了世界上最大的针刺治疗急性缺血性脑卒中的多中心随机对照试验,并在国际卒中年会上报告结果。在建立前瞻性卒中登记库基础上已开展多项卒中临床特点研究。在获得了第一手经验的基础上,华西医院神经内科与中国循证医学中心一道为全国各地培养了大量具有循证医学知识和技能的临床医生和研究人员。

神经疾病领域的循证医学实践主要体现在两个方面:

(一) 提供证据

以成立于 1993 年的 Cochrane 脑卒中协作组为代表,以及相继建立的 Cochrane 癫痫组、神经肌肉疾病组、运动疾患组、多发性硬化组、痴呆和认知障碍组及 Cochrane 神经疾患网络等,是为神经疾患领域提供高质量临床证据的主要国际组织。这些组织提供的 Cochrane 系统评价证据是指导临床实践和研究的最好参考,常被作为制定临床实践指南的依据。英文的循证神经病学专著已于 2007 年出版。

(二) 使用证据

美国神经学会质量标准分委会(Quality Standards Sub-

committee of the American Academy of Neurology)、美国心脏病协会及美国脑卒中协会是突出代表。90年代以来,为促进研究证据尽快用于临床实践,提高医疗质量,美国神经学会质量标准分委会组织制定了多个以循证评价(evidence-based review)为基础的实践参数(practice parameter,相当于指南),并陆续在神经病学(Neurology)杂志上发表。其内容涉及帕金森病、癫痫、头痛、Bell's 麻痹、吉兰-巴雷综合征、多发性硬化、重症肌无力、痴呆和认知障碍等的诊断和治疗。美国心脏病协会及美国脑卒中协会则发布了多个循证的脑卒中指南。

美国神经学会质量标准分委会制定实践参数(指南)的基本方法是:①检索文献,主要来源是 Medline、Embase 和 the Cochrane Library;②分析评价文献(证据),并进行质量分级;③在证据的基础上形成推荐意见,并标注推荐意见强度。循证神经病学实践主要有两个方面的特点:①重视随机对照试验的证据;②重视使用与临床和患者密切相关的终点指标评价疗效。

第三节 循证临床实践方法

一、证据及相关概念

1. “证据”及其质量是循证医学的关键

研究人员应该尽量提供高质量的证据,临床医生应尽可能使用当前可得到的最佳研究证据,但应首先认识什么是高质量的研究证据。

2. 什么是高质量的证据?

指采用了足够的防止偏倚的措施,保证了结果真实性,以病人为中心的临床研究证据。包括病因、诊断、预防、治疗、康复和预后等各方面的研究。动物试验等基础研究的依据固然重要,但其主要作用是为进一步的临床研究提供依据和提出假说。临

床人体研究的作用则是证实动物试验提出的假说,为临床决策提供依据。关于治疗研究的证据按质量及可靠程序可简要分为五级(可靠性依次降低)。一级:所有随机对照试验(RCT)的系统评价/Meta 分析。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。国际公认 RCT 的系统评价或 RCT 的结果是证明某种疗法的有效性和安全性最可靠的依据(金标准)。在没有这些金标准的情况下,可依次使用其他依据,但应明确其可靠性降低,当以后出现了更好的证据时则应及时使用更好的证据。

3. 为什么系统评价和大样本的 RCT 证据是最可靠的证据?

样本量越大越能代表总体的真实情况,但大样本是相对的,没有绝对的定义和统一的规定。研究不同治疗方法用于不同疾病时对样本量的要求不同,原则是首先要确定你不希望漏掉的、对病人有意义的最小疗效差异,然后根据相应的公式进行样本含量计算(可通过统计软件计算)。欲验证的疗效越小,事件发生率越低,所需要的样本量越大,如阿司匹林对降低急性缺血性脑卒中死亡和残疾率效果的证实使用了数万例样本。研究 6 小时内静脉溶栓疗法降低急性缺血性脑卒中死亡和残疾率的效果大约需数千病例。总之,如果研究目的是为了帮助临床决策,改变临床实践、推广性好,就需要较大的样本。例如脑血管疾病等是多因素疾病,针对某一/某些发病因素或机制的单一治疗措施不可能取得青霉素那样神奇的疗效。但只要某种措施有一定程度(moderate)的疗效,并利大于害,具有临床意义,则值得推广。但要证实这种疗效,小样本的临床试验是不可靠的,故需要具有足够检验效能的大样本随机对照试验(如 mega trial),一个单位往往难以完成,因此 80 年代后期出现了跨国的多中心临床研究。

但由于条件限制,目前多数的单个 RCT 样本量较小而难以对某一干预措施的疗效和安全性得出可靠结论,其结果还往往互相冲突,难以应用。然而,把这些小样本 RCT 联合起来进行综合分析,就增大了样本含量,减少了偏倚,增强了研究结果的可靠性,类似于一个大样本的多中心临床试验。例如,1995 年以前,世界上研究卒中单元(stroke unit)疗效的临床试验共 10 余个,每一单独的试验均不能证明是否有效,后来将所有 10 余个临床试验收集起来进行系统评价才证明其有效而在全世界推广。系统评价是全面收集所有相关的 RCT 并进行科学的评价分析或定量合成,从而得出综合可靠结论(有效、无效、或还需进一步研究)的过程。当系统评价使用了定量合成的统计学方法时也称为 Meta 分析。

4. 可靠证据的产生

Cochrane 协作网是提供系统评价证据的国际协作组织。目前包括 50 多个专业协作组,几乎涵盖整个临床医学领域,主要产出系统评价。Cochrane 协作网中与神经疾病有关的组织包括 Cochrane 脑卒中组、癫痫组、神经肌肉疾病组、多发性硬化组、运动疾患组、痴呆和认知障碍组、背部疾患组和外伤组等。Cochrane 神经疾患网络(Cochrane neurological network)在意大利建成,目的是为神经疾患的临床实践提供最佳证据。其中的 Cochrane 脑卒中协作组(The Cochrane Stroke Review Group)最有成效,位于英国爱丁堡大学神经内科,已有 120 多个协作者分布在 21 个国家,已发表数十个有关脑卒中预防和治疗的系统评价,涵盖当前热点问题,为脑卒中的防治提供临床研究证据。这些治疗研究证据可在 Cochrane 协作网出版的电子期刊 Cochrane 图书馆(The Cochrane Library)上查到,网址: www.cochranelibrary.com,也可通过互联网免费获得摘要,网址: www.dcn.ed.ac.uk/csrq/。

临床研究人员可通过参加临床研究方法学培训班、参加高

质量的多中心临床试验或参加 Cochrane 协作网中有关专业协作组的协作来学习怎样提供高质量 RCT 和系统评价证据的方法。

5. 临床实践指南(clinical practice guideline, CPG)

指人们针对特定的临床情况,系统制定出的帮助临床医生和病人作出恰当处理的指导意见。在指南的指导下结合患者的具体病情作出诊断和治疗的决策,有助于循证医学原则在临床医疗实践中得到更好地贯彻和实施,规范临床医生的医疗行为,提高医疗服务质量。

指南成为临床实践的一个部分,最早可以追溯到 60 年前,但最近 20 多年发展特别迅速并成为各临床专业的热点。曾使用过的指南同义词有:方案(protocols)、标准(standards)、实践选择(practice options)、推荐(recommendations)、规则系统(algorithms)、实践政策(practice policies)、共识性声明(consensus statements)、实践参数(practice parameters)等。人们在医疗实践中可能会接触到多种指南,但最可靠的是循证制定的指南。循证制定指南的方法将推荐意见与相关证据的质量明确联系起来,依据对现有证据进行评价的结果来确定推荐意见,并说明推荐意见所依据的证据级别和强度。

二、循证临床实践方法

怎样在临床应用当前可得到的最佳证据?循证临床决策的基本步骤为:①针对具体病人提出临床问题;②全面收集有关研究证据:可依次查询最新指南、系统评价及原始临床研究证据;③严格评价研究证据;④将研究结果用于指导具体病人的处理;⑤后效评价。以下举例说明整个过程。

例:急性脑梗死治疗的循证临床决策

临床病例:一位 65 岁女性病人因右侧半身无力、言语不利 5 小时收入某医院神经内科。急诊脑部 CT 扫描显示没有出血

和其他异常密度影。有高血压病史 15 年。查体: 血压 160/100mmHg, 意识清楚, 不完全运动性失语, 右侧上运动神经元性面瘫和舌瘫, 右侧上、下肢肌力 II 度。不能自理生活。对该病人的循证治疗主要分为五个步骤。

步骤一: 提出问题。

病人、家属及经治医生均提出问题: ①能否使用溶栓药物以降低病人死亡和残疾的风险? ②是否应该降血压? ③应该怎样选择其他疗法?

步骤二: 寻找证据。

带着上述问题, 医生在病房的计算机上通过互联网检索到了 2003 年发表的相关指南 2 个, 美国和欧洲各一个, 均为循证指南。没有查到最新的中国国家指南(待发表)。当希望了解更详细的证据情况时, 进一步查询了 Cochrane 图书馆(包括系统评价和原始随机对照试验的证据)。有关临床指南和证据结论如下:

1. 关于溶栓

(1) 指南意见: 两个指南均建议对发病 3 小时内的急性脑梗死病人, 在具有处理出血并发症及治疗脑卒中专科条件的单位可以静脉使用 rt-PA(A 级推荐)。欧洲指南推荐发病超过 3 小时但在 4.5 小时内的患者可以静脉使用 rt-PA(A 级推荐), 但效果小于 3 小时内使用。尚无其他溶栓药物可以代替 rt-PA 的研究证据, 其他溶栓药物只能在临床试验的情况下使用。两个指南均未提到发病 4.5 小时后或更长时间的患者该如何使用的问题, 故进一步检索了 Cochrane 系统评价证据。

(2) 系统评价: 在 Cochrane 图书馆查到 2 个有关的系统评价。Wardlaw 2003 年的 Cochrane 系统评价收集了全世界 18 个随机对照试验(包括 5727 例病人)。结果显示: 溶栓治疗组致死性颅内出血较未溶栓组增加 4 倍(OR 4.34, 95%CI 3.14~5.99)。症状性颅内出血增加 3 倍(OR 3.37, 95%CI 2.68~

4.22)。远期病死率增高约 $1/3$ (OR 1.33, 95%CI 1.15~1.53)。然而, 3~6 个月后 6 小时内使用溶栓治疗者死亡或残疾的风险降低 16% (OR 0.84, 95%CI 0.75~0.95), 3 小时内溶栓者似乎更为有效 (OR 0.66, 95%CI 0.53~0.83)。作者的结论是: 溶栓组早期死亡和颅内出血的风险增加, 但这些风险可被存活者 3~6 个月后残疾率降低的效果所抵消。所纳入临床试验间的异质性较明显, 提示某些病人可能获益更大, 而另一些可能风险更大 (尚不清楚如何判断病人的获益及风险); 开始治疗时间的不同可能与预后有关等等。这些可能性尚需进一步在严格、周密设计的 RCT 中得到证实。在所有溶栓药物中, 关于 rt-PA 的研究较多, 提示 3 小时内使用效果较好, 6 小时内使用则仅限于条件好的医学中心, 并且需非常慎重地选择病人, 大范围常规使用尚无充分依据。Liu M 的 Cochrane 系统评价纳入 RCT 共 8 个, 包括 1334 例患者。结果显示: 较高剂量的溶栓药物组致死性颅内出血增加约 5 倍 (OR 5.02, 95%CI 1.56~16.18)。但结果来自低事件率的资料, 可信区间范围很宽, 结果的精确性差, 同时缺乏远期功能结局资料, 故目前尚不能作出结论。不同药物之间的疗效和安全性没有显著性差异。尚未查到关于不同给药途径 (静脉、动脉或口服) 效果直接比较的随机对照试验。

2. 关于血压的处理

美国指南建议: 急性缺血性脑卒中 (脑梗死) 的高血压处理应非常慎重, 首先应该密切监测血压, 处理焦虑、疼痛、恶心呕吐, 镇静、止痛、止吐, 处理增高的颅内压。经上述处理后血压仍持续 $> 220/120\text{mmHg}$ 时可用降压药, 但需慎重进行, 缓慢降压。紧急情况下应使用非肠道给药。避免使用强作用的长效降压药物。对有溶栓指征的患者, 血压应降至 $\leq 185/110\text{mmHg}$ (C 级推荐)。欧洲指南建议: 脑梗死血压持续 $> 200 \sim 220/120\text{mmHg}$, 脑出血患者血压持续 $> 180/105\text{mmHg}$ 时可用降压药。有溶栓指征的患者, 收缩压应降至 180mmHg 以下。另外,