

非致残性缺血性脑血管疾病的概念及其不良预后的相关研究进展

柴 昌, 胡全忠

【摘要】 根据临床转归可将缺血性脑血管疾病分为致残性缺血性脑血管疾病和非致残性缺血性脑血管疾病(NICE), 其中NICE一旦复发则致残率及病死率均较高。中国国家卒中登记1(CNSR-1)及中国国家卒中登记2(CNSR-2)研究结果显示, 卒中住院患者NICE发病率已从38%上升至51%, 积极干预NICE可能是降低我国脑血管疾病负担的重要措施。本文将NICE的概念及其不良预后的相关研究进展进行综述, 以提高临床医师对NICE的认识。

【关键词】 脑缺血; 概念形成; 预后; 综述

【中图分类号】 R 743.31 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.003

柴昌, 胡全忠. 非致残性缺血性脑血管疾病的概念及其不良预后的相关研究进展. [J]. 实用心肺血管病杂志, 2016, 24 (10): 8-10. [www.syxnf.net]

CHAI C, HU Q Z. Progress on concept and poor prognosis of non-disabled ischemic cerebrovascular events [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (10): 8-10.

2009年,我国学者提出并在国际上倡导了一个有关脑血管疾病新分类的概念——非致残性缺血性脑血管疾病(NICE),并得到国际的颇高评价。短暂性脑缺血发作(TIA)和轻型卒中是一个动态演变过程,早期区分两者意义并不重要,因此许多学者建议将TIA、轻型卒中和症状迅速缓解未遗留残疾的缺血性脑血管事件统称为NICE。传统观念认为,NICE患者症状较轻、预后较好、复发率低。但临床研究表明,TIA/轻型卒中患者早期卒中复发风险很高^[1-2],是严重的、需紧急干预的“卒中预警”事件,也是重要的医学急症。本文对NICE的概念及其不良预后的相关研究进展进行综述,以提高临床医师对NICE的认识。

1 NICE的概念

1.1 NICE的类型 目前,普遍认为NICE包括TIA、轻型卒中、迅速改善的卒中3类,其中以TIA和轻型卒中为主。随着神经影像学的不断发展,TIA和轻型卒中之间的界限越来越模糊。目前,TIA的定义强调组织损伤,即脑、脊髓或视网膜局灶性缺血所致且未伴有急性脑梗死的短暂性神经功能障碍^[3]。轻型卒中目前尚无统一的定义。由于早期TIA和轻型卒中难以鉴别且两者治疗方法相同,故两者常被视为是缺血性脑损伤动态演变过程的不同阶段。

1.2 轻型卒中定义的演变过程 2010年FISHER等^[4]通过研究最终认定较为理想的轻型卒中定义为:(1)基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)每项评分均为0~1分,但意识评分必须为0分;(2)基线NIHSS评分≤3分。由于定义

(2)更为简洁,因此成为目前较常用的轻型卒中的定义,即具备突发的局灶性轻型神经功能缺损的临床征象(NIHSS≤3分)且经影像学证实为新发脑缺血^[5]。但上述定义有一定局限性:第一,可能对病情评估不足,当NIHSS评分为3分时,1个项目评分为3分的临床症状重于几个项目评分叠加为3分的临床症状;第二,对后循环及右半球评估不足;第三,在临床上“基线NIHSS评分≤3分”的缺血性卒中患者常可能错过溶栓治疗。若将上述(1)和(2)两条定义结合起来则可以很好地避免这些问题。即“基线NIHSS每项评分均为0~1分,总分≤3分且意识评分必须为0分”。另外,TAI等^[6]学者认为,轻型卒中的理想定义应为“NIHSS评分≤1分,且失分项限定在意识、凝视、面瘫、感觉或构音障碍。”MERINO等^[7]采用了影像学方法来定义轻型卒中,即波士顿卒中影像评估模型(the Boston Acute Stroke Imaging Scale, BASIS):CT血管造影(CT angiography, CTA)或磁共振血管成像(MR angiography, MRA)证实颅内血管闭塞定义为重型卒中;若无大血管闭塞,但非增强CT或DWI表现为明显梗死也定义为重型卒中;其余均是轻型卒中。笔者认为影像学方法能较好地评估后循环病变,更重要的是其可以反映NICE患者责任动脉闭塞情况,为临床医生选择溶栓治疗提供参考。

2 NICE的不良预后

2.1 NICE是医学急症 目前,研究报道NICE患者7d、30d及90d新发脑梗死的概率分别为26.3%、30.1%、36.8%^[8]。因此,早期对NICE患者进行卒中复发风险评估并积极干预对改善患者预后具有重要意义。日本社区医院的做法就值得借鉴,他们对疑诊为NICE患者采用ABCD2评分、5-Item High Risk Categorization及AICS Classification三级方法进行危险分层,其中5-Item High Risk Categorization评估方法如下:(1)心房颤动;(2)颈动脉狭窄;(3)进展性TIA;(4)影像学检查有明确的脑组织病灶;(5)ABCD2评分≥4分。以上5

作者单位: 810016 青海省西宁市, 青海大学研究生院(柴昌); 青海省人民医院(胡全忠)

通信作者: 胡全忠, 810007 青海省西宁市, 青海省人民医院; E-mail: huquanzhong@163.com

项中具备一项者即可诊断为高危 NICE, 且该危险分层方法的可行性得到 TAGUCHI 等^[9]研究的证实。

2.2 NICE 不良预后的相关机制 目前, 临床研究者认为 NICE 患者不良预后的主要机制包括以下 3 种: (1) 卒中事件再发; (2) 原发病灶进展; (3) NICE 后脑高级功能损伤。GONZÁLEZ - HERNÁNDEZ 等^[10]进行的影像学研究结果显示, 90% 的 NICE 患者卒中复发是因为原发病灶进展, 而原发病灶远端脑组织新发梗死的情况少见。COUTTS 等^[11]进行的“CT 和 MRI 分诊 TIA 和轻微脑血管事件以鉴别高危患者 (CATCH) 研究”发现, 卒中复发是 NICE 患者致残的主要原因。临床研究显示, NICE 患者易发生情感、认知、睡眠等脑高级功能损伤, 进而导致患者生存质量及社会活动能力降低^[12]。

2.3 NICE 不良预后的危险因素 2014 年日本心脑血管中心 SATO 等^[13]发起一项探索轻型卒中/TIA 患者卒中复发危险因素的研究, 结果显示, 女性、年龄 ≥ 72 岁、颅内/外血管闭塞性病变、下肢无力、注意力不集中等与卒中复发独立相关。随后德国学者 DIENER 等^[14]分析轻型卒中/TIA 患者 1 年时卒中、急性冠脉综合征和心血管疾病死亡的复合终点发现, 多个梗死灶、心源性栓塞、大血管疾病及 ABCD2 评分为 6~7 分是不良预后最重要的预测因素。2016 年 KAPRAL 等^[15]纳入 The Ontario Stroke Registry (OSR) 人群进行队列研究发现, 医疗机构卒中中心、卒中单元、卒中预防门诊制度等同样可能影响轻型卒中/TIA 患者的预后。

2.4 NICE 不良预后风险评估 ABCD2 评分是由 JOHNSTON 等^[16]学者在 2007 年提出的, 目前已成为预测 NICE 早期 (2 d、7 d 和 90 d) 卒中复发风险的临床评估工具, 并在多个队列研究中得到验证。但 2010 年英国学者 Oxfordshire 基于人群的前瞻性研究却发现 ABCD2 评分与卒中复发风险关系不明显, 而与卒中复发的严重程度相关^[17]。随着影像学技术对 NICE 风险评估作用日趋凸显, 2010 年 MERWICK 等^[18]提出了 ABCD3-I 评分系统, 该系统是在 ABCD2 评分系统基础上增加了 DWI 病灶 (1 分)、颅内血管闭塞 (1 分)、颈动脉狭窄 $> 50\%$ (2 分) 及 DWI 显示新发病灶 (2 分), 总分 0~13 分。2011 年 SONG 等^[19]通过对中国 NICE 人群进行研究发现, 与 ABCD2 评分相比, ABCD3-I 预测 NICE 患者卒中复发的准确率更高。目前, 临床上常用的以临床特征为基础的卒中复发预测工具包括卒中预后评估工具 I (SPI-I)、卒中预后评估工具 II (SPI-II)、Essen 卒中风险评分量表 (ESRS)、Hankey 评分及 LiLAC 评分。但 WEIMAR 等^[20]使用上述 5 种预测模型评估 NICE 患者远期卒中风险的结果却令人失望。对此, 我国研究者从我国脑血管疾病的实际情况出发, 根据 CHANCE 试验^[21]数据建立了预测模型, 内容包括: 年龄 > 60 岁 (1 分)、高血压 (2 分)、糖尿病 (1 分)、入院时 NIHSS 评分 (每分对应 1 分)、抗血小板治疗 (单抗治疗 2 分, 双抗治疗 0 分); 但目前该模型尚未得到临床试验证实。目前, 基层医院广泛采用 ABCD2 评分系统评估 NICE 的卒中复发风险^[22], 但在有条件的医院可以采用 ABCD2 评分系统联合影像学指标进行评估^[23-25]。

2.5 NICE 不良预后的影像学检查 由于高危 NICE 为医学急症, 故该类患者需要迅速评估病情, CT 检查常是第一手资料。2015 年, WASSERMAN 等^[26]研究发现, CT 扫描显示有急性缺

血灶合并慢性缺血灶或有微血管病变患者 2 d 内卒中发生风险最高; 而 CT 扫描显示只有急性缺血灶、有急性缺血灶合并慢性缺血灶及有微血管病变患者 90 d 内卒中发生风险最高。

MRI 序列能够提供卒中随时间变化及与潜在卒中发生机制相关的预后信息。有研究表明, 磁共振弥散成像与增强灌注成像 (DWI-PWI) 不匹配提示 NICE 患者梗死灶增大及临床症状恶化, 应及早采取再灌注治疗^[27]。COUTTS 等^[28]研究发现, 磁共振弥散成像 (DWI) 证实的血管狭窄患者卒中复发后致残率明显增高; FENS 等^[12]研究发现, CTA 显示颅内外动脉闭塞是轻型卒中患者残疾的最强预测因素。2015 年 LEE^[29]等研究发现, 在无 DWI 阳性和血管狭窄的情况下, 增强灌注成像 (PWI) 证实存在病灶患者 7 d 内卒中复发风险明显升高。众所周知, MRI 可以准确判断动脉粥样硬化斑块的大小、体积及成分, 现已广泛用于易损斑块的检测和评估。LINDSAY 等^[30]使用 3.0 T MRI 对发病 7 d 内 (复发卒中风险最高) 的轻型卒中和 TIA 患者进行脑实质扫描及颈动脉斑块评估后发现, 大部分患者为 AHA IV 型斑块 (即以斑块内出血、纤维帽破裂、斑块内血栓形成为主的动脉斑块^[31]), 且超过 50% 的患者管腔狭窄率 $> 70\%$, 提示颅内动脉斑块性质亦有利于 NICE 患者预后评估。

总之, 影像学检查对 NICE 不良预后的预测具有重要参考价值, 脑组织结构出现新发梗死灶及血管影像出现颅内外动脉狭窄或闭塞等均提示患者卒中复发风险较高, 同时颈动脉斑块性质也可以在一定程度上预测 NICE 卒中复发风险。

3 小结

NICE 概念的提出具有重要意义, “非致残”这一概念并不是指症状轻、预后好, 许多研究均证实 NICE 具有高复发风险。目前, ABCD2 评分联合影像学检查可以很好地预测 NICE 患者的预后。且随着影像学技术及分子生物学发展, 未来 NICE 的发病机制及危险因素可能更加明确, 我国正在开发的 CHANCE 研究数据模型或许是符合中国 NICE 人群实际情况、更加准确的风险评估模型, 但还需要大量临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] COULL A J, LOVETT J K, ROTHWELL P M, et al. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke; implications for public education and organization of services [J]. *BMJ*, 2004, 328 (7435): 326.
- [2] GILES M F, ROTHWELL P M. Risk of stroke early after transient ischaemic attack; a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (12): 1063-1072.
- [3] EASTON J D, SAVER J L, ALBERS G W, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack; a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists [J]. *Stroke*, 2009, 40 (6): 2276-2293.
- [4] FISCHER U, BAUMGARTNER A, ARNOLD M, et al. What is a

- minor stroke? [J]. *Stroke*, 2010, 41 (41): 661–666.
- [5] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识 (2014 年) [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 94 (10): 33–33.
- [6] TAI H P, HONG K S, CHOI J C, et al. Abstract TP64: Optimal Minor Stroke Definition For Thrombolysis Decision – making [J]. *Stroke*, 2013 (2): ATP64.
- [7] MERINO J G, LATOUR L L. The Boston Acute Stroke Imaging Scale: ready for use in clinical practice? [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4 (11): 592–593.
- [8] COUTTS S B. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: what events are happening and to which patients? [J]. *Stroke*, 2008, 39 (9): 2461–2466.
- [9] TAGUCHI H, HASEGAWA Y, BANDO H K, et al. Implementation of a Community – Based Triage for Patients with Suspected Transient Ischemic Attack or Minor Stroke Study: A Prospective Multicenter Observational Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (4): 745–751.
- [10] GONZÁLEZ – HERNÁNDEZ A, FABRE – PI O, LÓPEZ – FERNÁNDEZ J C. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40 (2): 2461–2466.
- [11] COUTTS S B, MODI J, PATEL S K, et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke? Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study [J]. *Stroke*, 2012, 43 (11): 3018–3022.
- [12] FENS M, VAN HEUGTEN C M, BEUSMANS G H, et al. Not as transient: patients with transient ischaemic attack or minor stroke experience cognitive and communication problems; an exploratory study [J]. *Eur J Gen Pract*, 2013, 19 (1): 11–16.
- [13] SATO S, UEHARA T, OHARA T, et al. Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2014, 83 (2): 174–181.
- [14] DIENER H C. Rückenschmerzen: Frühe Krankengymnastik mit nur marginalem Effekt [J]. *Schmerzmedizin*, 2016, 32 (1): 14.
- [15] KAPRAL M K, HALL R, FANG J, et al. Predictors of Hospitalization in Patients With Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke [J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43 (4): 1–6.
- [16] JOHNSTON S C, ROTHWELL P M, MAI N H, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9558): 283–292.
- [17] CHANDRATHEVA A, GERAGHTY O C, LUENGO FERNANDEZ R, et al. ABCD2 score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2010, 41 (5): 851–856.
- [18] MERWICK A, ALBERS G W, AMARENCO P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (11): 1060–1069.
- [19] SONG B, FANG H, ZHAO L, et al. Validation of the ABCD3-I score to predict stroke risk after transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2013, 44 (5): 1244–1248.
- [20] WEIMAR C, DIENER H C, ALBERTS M J, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry [J]. *Stroke*, 2009, 40 (2): 350–354.
- [21] WANG Y, WANG Y, ZHAO X. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (1): 11–19.
- [22] WASSERMAN J K, PERRY J J, SIVILOTTI M L, et al. Computed tomography identifies patients at high risk for stroke after transient ischemic attack/nondisabling stroke: prospective, multicenter cohort study [J]. *Stroke*, 2015, 46 (1): 114–119.
- [23] MERWICK A, ALBERS G W, AMARENCO P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD (2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (11): 1060–1069.
- [24] YANG J, FU J H, CHEN X Y, et al. Validation of the ABCD2 score to identify the patients with high risk of late stroke after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41 (6): 1298–1300.
- [25] COUTTS S B, ELIASZIW M, HILL M D, et al. An improved scoring system for identifying patients at high early risk of stroke and functional impairment after an acute transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Int J Stroke*, 2008, 3 (1): 3–10.
- [26] WASSERMAN J K, PERRY J J, DOWLATSHAHI D, et al. The Addition of CT Imaging to the ABCD2 Score Improves the Ability to Identify Individuals at Medium and High Risk of Stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42 (16): E146.
- [27] ASDAGHI N, HILL M D, COULTER J I, et al. Perfusion MR predicts outcome in high – risk transient ischemic attack/minor stroke: a derivation – validation study [J]. *Stroke*, 2013, 44 (9): 2486–2492.
- [28] COUTTS S B, SIMON J E, ELIASZIW M, et al. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging [J]. *Ann Neurol*, 2005, 57 (6): 848–854.
- [29] LEE J, KE M, MLYNASH M, et al. MR Perfusion Lesions in Minor Stroke and TIA Patients Predict New Brain Infarction at 7 – days//International Stroke Conference [C]. 2015.
- [30] LINDSAY A C, BIASIOLLI L, LEE J M, et al. Plaque features associated with increased cerebral infarction after minor stroke and tia: a prospective, case – control, 3 – T carotid artery MR imaging study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5 (4): 388–396.
- [31] SAAM T, FERGUSON M S, YARNYKH V L, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (1): 234–239.

(收稿日期: 2016-07-25; 修回日期: 2016-10-15)

(本文编辑: 谢武英)