

## 缺血性中风复发的临床研究概况及中医药防治策略\*

魏戌 谢雁鸣<sup>#</sup> 王永炎

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700)

**摘要:** 缺血性中风复发作为临床终点事件之一,是导致患者死亡、再次住院、长期残疾的主要原因。客观的影像学检查是判断复发的金标准,梗死病灶、症状表现、肢体功能评定、复发时间间隔可提示复发病情的变化。绝大多数研究关注于不同卒中亚型与现代危险因素,而忽视了中医证候要素、患者体质状态对于复发的影响。基于现代危险因素、中医证候要素的疾病复发风险预测模型的研究匮乏,尚不能满足实际应用的需求。应充分发挥中医药的特色与优势防治缺血性中风复发,策略主要包括中医药控制和减低高危因素的风险,开展中医健康教育与随访研究,中医综合康复治疗。

**关键词:** 缺血性中风; 复发; 临床研究; 中医药

中图分类号: R225.2

## Ischemic stroke recurrence: status of clinical research and preventive strategies of Chinese medicine\*

WEI Xu, XIE Yan-ming<sup>#</sup>, WANG Yong-yan

(Institute of Chinese Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

**Abstract:** The recurrence of ischemic stroke, as one of clinical endpoint events, is a main cause of patients' death, re-hospitalization and long-term disability. Objective imaging examination is a golden standard for judging the recurrence. Infarction focus, symptoms and signs, evaluation of limb functions and recurrence interval are the presentation of changes of patients' conditions. Most studies are paying attention to different subtypes and modern risk factors and ignore the influences of TCM syndrome elements and patients' constitutional status. It is deficient that the researches on recurrence risk forecast model based on modern risk factors and TCM syndrome elements. The characteristics and advantages of TCM should be fully performed for preventing ischemic stroke recurrence, and the strategies include controlling and reducing risk factors with TCM, health education and follow-up research of TCM, and TCM comprehensive rehabilitation.

**Key words:** ischemic stroke; recurrence; clinical research; Chinese medicine

缺血性中风复发是导致患者死亡、再次住院、长期残疾的主要原因,国内外大型临床研究数据<sup>[1-5]</sup>显示缺血性中风发病后 1 月到 3 月的复发率为 4%~6%,1 年的复发率基本在 10%~15%,5 年的平均复发率为 30%,10 年的平均复发率为 45%。此外,中风发生 1 年后每年出现的中风复发率为

4%~5%。如何正确判断缺血性中风复发事件、辨识危险因素、早期预测复发风险,充分发挥中医药的特色与优势防治缺血性中风复发,是中医临床与科研工作亟待解决的实际问题。

### 1 缺血性中风复发事件的判定

缺血性中风复发的判定必须使用客观性判断标

魏戌,男,在读博士生

<sup>#</sup> 通信作者: 谢雁鸣,女,研究员,博士生导师

\* 国家自然科学基金资助项目(No. 81173472),中国中医科学院第五批基本科研业务费自主选题(No. Z0191)

准,不仅能够准确反映缺血性中风的复发,而且能更好地揭示缺血性中风患者复发的病情变化情况。目前国内外关于中风复发的判定虽然存在一定的争论,但是客观的影像学检查应作为复发事件判断的金标准。

国际合作项目<sup>[6]</sup>认为首次卒中 28 d 后发生的致死或者非致死中风事件,或者是 28 d 内的中风事件,如果为不同的血管分布区,也应将其计入中风复发。另一项中风经典研究牛津郡社区项目<sup>[7]</sup>对于中风复发提供了详细的定义:①具有新的神经功能缺损或者先前基础上加重的证据,但不能归因于药物治疗的毒性反应或者是中途发生的急性疾病。对于日常生活能力下降的年老患者,如果无新的神经功能缺损的表现不能判定为复发。②中风复发是临床事件并且无症状的新发脑部病变需运用 CT 扫描检测证实,尸检时发现的新病灶不能判定为复发。③首次中风发生 21 d 后的新发中风事件,或者是 21 d 内发生的不同血管区中风事件(如对侧半球)。德国临床研究<sup>[8]</sup>定义缺血性中风复发为:符合缺血性中风的诊断,首次中风发生后的 24 h 出现新的神经功能缺损,并且排除了出血转化等原因引起。西班牙临床研究<sup>[9]</sup>提出复发判断参考肢体功能评定(NIHSS)评分在原有基础上增长 $\geq 4$ 分或者出现新发中风的典型症状。国内有学者<sup>[10]</sup>提出复发是指出现新的血管事件,即患者出现新的急性脑血管疾病、心血管疾病或外周血管病事件。

此外,梗死病灶、症状表现、肢体功能评定、复发时间间隔等也是提示复发病情变化的重要指标。随着复发次数的增加,CT 的影像学可以表现为梗死病灶的增加,从初次发病时的 1 个变为复发时的数个或多个;患者临床症状逐渐加重,比如从早期的单侧肢体活动障碍到复发后的半侧肢体失用。NIHSS 分数亦可以反映缺血性中风急性期神经功能缺损的程度,患者的复发次数越频繁,神经受损程度越严重,病死率和致残率越高。

根据国外文献报道,随访研究中新发中风事件可以通过 3 种方式来判断<sup>[11]</sup>。一是研究医生在患者新发中风出现的时间段内明确判定复发;二是结合患者的医疗记录信息,影像学证实的新病灶持续超过 24 h;三是部分患者在出现 2 次中风时并未寻求医疗帮助,但在随访时告知临床医生,并且显现出复发的症状。

## 2 缺血性中风复发的影响因素

研究疾病相关危险因素,明确危险因素对于疾

病结局的影响有着重要的现实意义。缺血性中风复发有 2 个主要的影响因素,一是按照 TOAST 标准进行的脑卒中分型,不同亚型的患者复发有所不同;另一则是危险因素的数目,危险因素越多发生复发的机率越高,但哪一个危险因素占主导地位,目前尚不明确。但是复发相关的中医症状学与中医证候要素研究较少,国内外文献均未涉及患者体质状态在预后结局中所起的作用。

### 2.1 脑卒中亚型

TOAST 分型是国际公认的缺血性中风病因学分类标准,对于判断预后及提高预防措施的针对性方面具有重要的意义。英国学者 LOVETT 等<sup>[12]</sup>比较中风不同亚型复发的情况,发现大动脉粥样硬化型 7、30、90 d 复发显著高于其他亚型。土耳其学者 DEMIRCI 等<sup>[13]</sup>利用 2002—2003 年医院收治中风患者所建立的数据库,分析显示 537 例缺血性中风患者心源性栓塞型与不明原因型复发后的致残率与病死率最高,前者中风复发多为 1 次,而后者引起的中风复发常常为多次,高血压是最大的危险因素。

### 2.2 危险因素

缺血性中风的危险因素中<sup>[14]</sup>可干预的因素分为血管性和行为学危险因素,前者主要包括高血压、糖尿病、血脂异常等疾病,后者主要包括吸烟、大量饮酒、缺乏运动、压力等。这些不仅是缺血性中风的危险因素,而且将直接影响疾病的复发。但是影响缺血性中风复发的危险因素还有很多,如小样本的中风急性期研究证明患者始发态证候特征(以风、痰为主)可能与患者复发预后有关<sup>[15]</sup>,患者的治疗情况常常决定危险因素的分级:无危险因素,已控制危险因素,未控制危险因素<sup>[3]</sup>与复发与否关系密切。

总结国内外文献报道的缺血性中风复发危险因素,可以大致分为:①与复发相关的血管性危险因素:高血压、血脂异常、糖尿病、心房颤动、代谢综合征等;②日常生活行为因素:如缺乏锻炼、饮酒、吸烟、体重指数增高等;③中医证候要素:风、火、痰、瘀、虚;④体质状态:气虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质等;⑤社会因素:家庭月平均收入、受教育程度、家庭关怀等;⑥药物干预与康复治疗:阿司匹林、华法林,中药汤剂、中成药、针刺、推拿,中西医结合治疗的使用作为保护因素降低了复发的风险。

## 3 风险预测模型研究

现有文献中,比例风险回归模型与多变量逻辑回归模型在缺血性中风复发预测模型的建立中较为

常用。但是绝大多数研究只选择高血压、糖尿病、血脂异常、房颤、年龄、性别、吸烟、饮酒等危险因素纳入模型,所纳入的研究变量有限。基于现代危险因素、中医证候要素的疾病复发风险动态预测模型的研究匮乏,不能满足当前临床实际应用的需求。

JEE 等学者<sup>[16]</sup>运用比例风险模型建立了韩国卒中风险预测模型,通过 AUC 值来判断模型预测的准确性,在男性和女性患者中 AUC 值均达到 0.8 以上。中美卒中研究协作组<sup>[17]</sup>也用同样的方法建立了缺血性中风预测模型。挪威学者 KOLLEN<sup>[18]</sup>认为年龄和 BI 指数是预测模型中较为稳定的决定因素,灵敏度为 89%~96%,特异度为 53%~62%。

#### 4 中医药防治策略

##### 4.1 中医药控制和减低高危因素的风险

缺血性中风二级预防仍以西医学提出的“ABCDE策略”为主,通过对危险因素的评估来制定防治方案,而中医药亦能够控制或者减少血管性危险因素的影响,从而间接降低缺血性中风复发的风险。

高血压、糖尿病、血脂异常等基础疾病是本病的高危因素,传统经典名方、后世时方以及部分中成药在控制血压、降低血糖、调整血脂方面的研究较为深入,如中华中医药学会心血管专业委员会将高血压病分为痰瘀互结、阴虚阳亢、肾阳亏虚、气血亏虚证,治以半夏白术天麻汤、天麻钩藤饮、二仙汤、归脾汤<sup>[19]</sup>。中国专家组对血脂康降脂以达到疾病的二级预防作用达成共识<sup>[20]</sup>。中华中医药学会将糖尿病(DM)分为 DM 期和并发症期,根据不同证候可酌情选用小陷胸汤、白虎加入参汤等经典方剂,地黄丸类、金匱肾气丸是慢性并发症的常用药物<sup>[21]</sup>。缺血性中风的二级预防必须控制好高危疾病,而疗效是中药选择的依据。

##### 4.2 开展中医健康教育与随访研究

中风复发率较高,复发后患者常常出现严重的致残与死亡,明代秦景明《症因脉治·内伤中风证》提到“中风之证……一年半载,又复举发,三四发作,其病渐重。”沈金鳌《杂病源流犀烛·中风源流》论述“若风病即愈,而根株未能悬拔,隔一二年或数年必再发,发则必加重或致丧命,故平时宜预防之。”因此开展缺血性中风的中医健康教育与随访研究的意义颇为重要,其中 1 年以上的随访研究在中医药领域中尚未开展。

王永炎院士提出“松与静”为中风病康复理念<sup>[22]</sup>,既是临床制定康复方案的原则,又能指导患者

更好地康复。“松”是针对紧张,首先是精神的放松,在治疗过程中放松心情,避免紧张情绪的干扰,然后是偏瘫侧肢体,包括健侧肢体局部的放松。“静”是针对广泛焦虑,临床表现为患者因为焦虑往往不会主动进行锻炼,偏瘫肢体功能恢复差,生活自理能力也差,心理康复使患者静心宁神,专注于主动康复锻炼。此外,应向患者强调注意运动与静养相结合,适度运动,避免过劳,尤其是肢体功能的恢复,同时必须有规律的作息时间,定时洗浴、进餐、睡眠等。

利用随访信息,研究高危因素对疾病所起作用的强度,针对复发事件进行早期监测,同时掌握患者随访期治疗信息与预后的关系,从而来制定行之有效的个体化防治策略,能够有效地避免和减少复发,降低死亡率和致残率,节省卫生资源,减轻疾病负担。

##### 4.3 中医综合康复治疗

中医药在中风病康复治疗方面有独特的优势,康复治疗对于降低致残率有重要的现实意义。减少患者功能障碍,提高其生存质量,使之回归家庭,乃至重返社会是康复治疗早期就应关注的问题<sup>[23]</sup>,也顺应了当代康复医学以功能为导向的研究方向。

国内学者近年来愈发关注缺血性中风康复治疗,扭转了过去“重治疗,轻康复”以及“忽略功能恢复”的错误观点。陈氏等<sup>[24]</sup>将传统中医理论与现代康复理论相结合,创立了脑卒中患者的中医康复单元,以针刺治疗为主,并配合功能训练、语言训练、心理康复及健康教育,形成了规范化、量化的治疗模式。王永炎院士与谢雁鸣研究员主持的 863 课题“缺血性中风早期康复与避免复发中医综合康复方案研究”<sup>[25]</sup>,是在总结以往对中风病康复的经验并充分借鉴古今中外、广泛吸收西医学干预中风病研究成果的基础上,规范了“松与静”的缺血性中风病中医康复方案,疗效评价显示中医康复方案能显著改善神经功能缺损、肢体运动功能,降低了复发率、致残率与病死率,提高了患者生存质量。

中医药防治缺血性中风复发的研究,在今后应以防止复发,降低病死率与致残率,提高生存质量以及促进社会能力的恢复为主要任务。筛选具有确切疗效的中医、中西医结合防治方案,康复技术和药物,进行系统的整理,建立技术规范和评价标准,并组织多中心、前瞻性的临床研究进行验证和评价,尤其是通过大样本、长时间的随访研究了解疾病结局事件,使之成为成熟的为医学界广泛认同的防治方法。

## 参考文献:

- [1] PETTY GW, BROWN RD, WHISNANT JP, et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction [J]. *Neurology*, 1998, 50: 208 – 216.
- [2] TOYODA K, OKADA Y, KOBAYASHI S, et al. Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan standard stroke registry study [J]. *Cerebrovascular Diseases* 2007, 24: 289 – 295.
- [3] GELIN XU, XINFENG LIU, WENTAO WU, et al. Recurrence after ischemic stroke in Chinese patients: impact of uncontrolled modifiable risk factors [J]. *Cerebrovascular Diseases* 2007, 23: 117 – 120.
- [4] HATA J, TANIZAKI Y, KIYOHARA Y, et al. Ten-year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76: 368 – 372.
- [5] HARDIE K, HANKEY G J, JAMROZIK K, et al. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community stroke study [J]. *Stroke*, 2004, 35: 731 – 735.
- [6] ASPLUND K, TUOMILEHTO J, STEGMAYR B, et al. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project [J]. *Acta Med Scand Suppl*, 1988, 728: 26 – 39.
- [7] BURN J, DENNIS M, BAMFORD J, et al. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project [J]. *Stroke*, 1994, 25(2): 333 – 337.
- [8] KOLOMINSKY-RABAS PL, MARGARETE W, GEFELLER O, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study [J]. *Stroke* 2001, 32: 2735 – 2740.
- [9] OIS A, GOMIS M, RODRÍGUEZ-CAMPELLO A, et al. Ischemic Attack or Minor Stroke Factors Associated With a High Risk of Recurrence in Patients With Transient Ischemic Attack or Minor Stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39: 1717 – 1721.
- [10] 安中平, 赵文娟, 王景华. 缺血性卒中 TOAST 分型与预后关系的一年随访研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2010, 18(5): 494 – 496.
- [11] APPELROS P, NYDEVIK I, VIITANEN M. Poor Outcome After First-Ever Stroke: Predictors for Death Dependency and Recurrent Stroke Within the First Year [J]. *Stroke*, 2003, 34: 122 – 126.
- [12] LOVETT JK, COULL AJ, ROTHWELL PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies [J]. *Neurology*, 2004, 62: 569 – 573.
- [13] DEMIRCI S, YALÇINER BZ, BAKAÇ G, et al. Risk Factors That Affect Stroke Recurrence [J]. *Journal of Psychiatry and Neurological Science* 2010, 23: 38 – 43.
- [14] 王拥军, 王春雪. 缺血性脑血管病二级预防手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 7.
- [15] 曹克刚, 於堃, 高颖. 缺血性中风急性期预后相关因素的多因素分析 [J]. *天津中医药*, 2007, 24(6): 462 – 464.
- [16] JEE SH, PARK JW, LEE SY, et al. Stroke risk prediction model: a risk profile from the Korean study [J]. *Atherosclerosis* 2008, 197(1): 318 – 325.
- [17] WU YF, LIU XQ, LI X, et al. Estimation of 10-Year Risk of Fatal and Nonfatal Ischemic Cardiovascular Diseases in Chinese Adults [J]. *Circulation* 2006, 114: 2217 – 2225.
- [18] KOLLEN B. Longitudinal robustness of variables predicting independent gait following severe middle cerebral artery stroke: a prospective cohort study [J]. *Clin Rehabil* 2006, 20(3): 262 – 268.
- [19] 韩学杰. 高血压病中医诊疗方案(草案) [J]. *中华中医药杂志* 2008, 23(7): 611 – 613.
- [20] 血脂康胶囊临床应用中国专家共识组. 血脂康胶囊临床应用中国专家共识 [J]. *中国社区医师*, 2009, 25(14): 9 – 10.
- [21] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南 [J]. *中国中医药现代远程教育* 2011, 9(4): 148 – 151.
- [22] 邹忆怀, 李宗衡, 张华, 等. 王永炎教授“松”与“静”的观点在偏瘫康复中的应用 [J]. *中国医药学报* 2004, 19(9): 540 – 541.
- [23] TEASDALE TW, ENGBERG AW. Psychosocial consequences of stroke: a long-term population-based follow-up [J]. *Brain Inj* 2005, 19(12): 1049 – 1058.
- [24] 陈立典, 林秀瑶, 陶静. 脑卒中中医康复单元对急性脑卒中患者生存质量的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(11): 1026 – 1028.
- [25] 宇文亚, 谢雁鸣, 邹忆怀, 等. 缺血性中风早期中医康复方案研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2009, 23(2): 28 – 30.

(收稿日期: 2012-04-12)