

短暂性脑缺血发作早期卒中风险评估研究进展

徐艳国, 李宁宁 综述 赵仁亮 审校

青岛大学医学院附属医院神经内科, 山东省青岛市 266033

摘要: 短暂性脑缺血发作(TIA)患者早期卒中风险较高。近年来对 TIA 患者早期卒中风险评估的研究, 主要围绕其临床特点、脑结构影像学、脑血管影像学等方面。本文就近年来相关研究进行综述, 以帮助临床医生快速识别卒中高危人群, 及时予以积极诊治。

关键词: 短暂性脑缺血发作; 卒中; 风险评估; 预测

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是常见的缺血性脑血管疾病, 美国每年约有 20~50 万患者被诊断为 TIA^[1, 2]。研究表明, 虽然 TIA 的神经功能缺损症状是短暂的, 但 TIA 后的卒中风险较高, 7 d 内脑卒中发生率约为 8%~10.5%^[3, 4], 90 d 内为 10.5%~14.6%, 其中约有半数发生在 TIA 后最初的 2 d 以内^[5, 6], 远高于急性脑梗死早期卒中复发的风险(30 d 内约 1.5%)^[7]。TIA 是脑梗死的预警症状, 约有 12%~30% 的脑卒中患者之前发生过 TIA^[8, 9]。Rothwell 等^[10]研究显示, 对发病 24 h 内的 TIA 患者进行积极治疗可以将 90 d 内的卒中风险降低 80%。因此, 临床医生对 TIA 患者进行迅速准确的风险评估, 尽早识别卒中高危人群, 并给予积极诊治, 对降低脑卒中的发病率和病死率具有重要意义。

1 基于临床特点的 TIA 卒中风险评估工具

主要包括 California 评分、ABCD 评分、ABCD2 评分。这类评分方法主要包括患者发病的症状特点和危险因素等, 适用于急诊及初级医疗对 TIA 早期卒中风险进行评估。由于 TIA 是一种多病因、多发病机制的脑血管疾病, 上述评分方法缺乏病因学和影像学信息, 从而影响其评估的准确性。

1.1 California 评分

2000 年, Johnston 等^[5]在对 16 所医院 1707 名 TIA 患者研究后提出了 Johnston California 评分, 主要

用于预测 TIA 后 90 d 内发生脑卒中的风险, 包括年龄 ≥ 60 岁、症状持续时间 ≥ 10 min、糖尿病、肢体无力及言语障碍, 每项 1 分, 总分 5 分。研究显示, 评分为 0 分、5 分的 TIA 患者在 90 d 内发生脑卒中的风险分别为 0% 和 34%。由于该评分方法包含的危险因素少, 例如不包含脑卒中最重要危险因素高血压, 其预测价值不高, 因此, 很快就被其他评估工具替代。

1.2 ABCD 评分

2005 年, Rothwell 等^[3]对 209 例 TIA 患者进行队列研究后提出了 ABCD 评分法, 用来预测 TIA 后 7 d 内的卒中风险。A 代表年龄(age), < 60 岁为 0 分, ≥ 60 岁为 1 分; B 代表血压(blood pressure), 无高血压为 0 分, 有高血压为 1 分; C 代表临床特点(clinical features), 单侧无力为 2 分, 语言障碍不伴无力为 1 分, 其他为 0 分; D 代表症状持续时间(duration), ≥ 60 min 为 2 分, 10~59 min 为 1 分, < 10 min 为 0 分, 总分 6 分。研究发现, ABCD 评分 < 5 分的患者 TIA 后 7 d 内脑卒中发生率仅为 0.4%, 5 分者为 12.1%, 而 6 分者高达 31.4%。然而, 有研究显示, 该评分的预测价值有限, 如 Cucchiara^[11]的研究发现, ABCD 评分 < 4 分者仍然有很大的可能性存在其他脑卒中的高危因素或急性脑梗死的影像学证据。众所周知, 脑血管狭窄、糖尿病是 TIA 后卒中风险的预测因素, 而本评分方法未将其包括在内。

收稿日期: 2012-11-28; 修回日期: 2013-02-20

作者简介: 徐艳国(1985-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病的研究。

通讯作者: 赵仁亮(1965-), 男, 主任医师, 硕士生导师, 博士, 主要从事脑血管病和神经变性病的基础和临床研究。E-mail: zhrenliang@163.com。

1.3 ABCD2 评分

ABCD2 评分法于 2007 年被提出,由 ABCD 评分加上糖尿病 (diabetes mellitus, 1 分) 形成,并对脑卒中的风险程度予以分层。高危 (6 ~ 7 分)、中危 (4 ~ 5 分)、低危 (0 ~ 3 分) 在 TIA 后 2 d 内卒中的发生率分别为 8.1%、4.1% 和 1%,而 90 d 内卒中发生率分别为 17.7%、9.8% 和 3.1%^[6]。与 California 评分和 ABCD 评分法相比,ABCD2 评分预测 2 d 内卒中风险的准确性进一步提高。Galvin 等^[12] 对 16 项验证 ABCD2 评分有效性的研究进行了 Meta 分析,其中 14 项研究验证了 TIA 后 7 d 内的卒中风险,11 项研究验证了 TIA 后 90 d 内的卒中风险,结果显示,无论是低、中、高危组,ABCD2 评分对 TIA 后 7 d 内的卒中风险都具有良好的预测价值,但对 90 d 内的卒中风险均具有高估趋势。

ABCD2 评分不仅对 TIA 后 2 d、7 d、90 d 的卒中风险具有预测价值,对预测 TIA 后 12 h、24 h 的卒中风险也具有一定的预测作用。Chandrasekhar 等^[13] 的研究发现 TIA 后 7 d、30 d 内发生卒中的患者分别有 50% 和 42% 集中在发病后 24 h 内,首次 TIA 后 6 h、12 h、24 h 内卒中的发生率分别为 1.2%、2.1% 和 5.1%。随着 ABCD2 评分的增加,卒中风险逐渐增加。评分 ≤ 4 分、5 分、6 分、7 分的患者 24 h 内卒中的发生率分别为 2.0%、6.5%、11.8% 和 33%,评分 ≥ 5 分与 < 5 分的患者 12 h 内卒中的发生率分别为 4.7% 和 0.3%,12 h 与 24 h 的卒中风险与 ABCD2 评分具有明显的相关性。

然而,对 ABCD2 评分评估短期卒中风险的预测价值,亦有不同的研究结果。Fothergill 等^[14] 研究发现,ABCD2 评分 ≤ 4 分的患者中 TIA 后 7 d、30 d 内发生卒中的比例分别为 25% 和 27%,而 1 年内发生卒中的比例高达 31%。最近一项研究显示^[15],低危组和中高危组 30 d 内发生卒中的风险分别为 1.2% 和 0.8%,90 d 内发生卒中的风险分别为 2.0% 和 1.9%,1 年内发生卒中的风险分别为 2.4% 和 2.4%。上述研究提示 ABCD2 评分法的预测价值仍不够高。

尽管 ABCD2 评分的预测价值受到质疑,其仍是目前使用最广泛的评分工具。2009 年,AHA/ASA 发表的科学声明亦推荐对发病后 72 h 就诊的 TIA 患者使用 ABCD2 评分法进行评估,并建议将评分 ≥ 3 分的患者收住院治疗^[16]。

2 临床特点与脑结构影像学相结合的 TIA 卒中风险评估方法

2009 年美国心脏病协会/美国卒中协会 (AHA/ASA) 提出了基于组织学损伤的 TIA 新定义^[16]:由脑、脊髓或视网膜局灶性缺血引起的短暂性神经功能障碍,且不伴急性梗死。新定义强调了是否伴有急性梗死是区别 TIA 与脑梗死的关键。然而,迄今为止国内外对于 TIA 患者卒中风险的研究中,诊断标准多数仍还沿用传统的基于时间的概念。那么,对于影像学发现缺血灶的 TIA 患者,临床医生该如何评估其卒中风险呢?

2.1 弥散加权成像与 TIA 卒中风险评估

研究表明,符合传统定义的 TIA 患者有相当一部分影像学上存在脑梗死。Evans 等^[17] 研究显示,约 28% 的病人磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可发现与症状相对应的梗死灶,而当症状持续时间 > 1 h 时,梗死灶的检出率可高达 80%。即使在症状持续时间 < 1 h 的 TIA 患者,弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 显示异常信号的比例仍高达 33.6%^[18]。由此可见,基于临床特点的评分工具评估的不仅仅是符合新定义的“真正的 TIA 患者”,还包括了一些具有短暂症状的脑梗死患者。

多项研究表明,DWI 阴性的 TIA 患者早期卒中风险很低。Calvet 等^[19] 的研究纳入的 136 例 DWI 阳性的 TIA 患者 7 d、30 d 内发生卒中的比例分别为 3.7% 和 6.6%,而 203 例 DWI 阴性的患者分别只有 0% 和 0.5%;ABCD2 < 4 分的患者 DWI 阳性的比例为 33%,而 ABCD2 > 5 分的患者 DWI 阳性的比例高达 70%。Mullen 等^[20] 也发现,DWI 阳性的 TIA 患者 90 d 卒中风险为 7.7%,远高于 DWI 阴性患者的 1%。可见真正具有卒中高风险的是那些 DWI 显示梗死灶的患者,而符合新定义的 TIA 患者的短期卒中风险则很低。

最近研究显示 ABCD2 评分法在影像学阴性与阳性的患者中均有预测价值。2011 年,一项包含 4574 名 TIA 患者的多中心研究显示,DWI 阳性与 DWI 阴性的患者 7 d 内卒中风险分别为 7.1% 和 0.4%,用 ABCD2 评分评估 7 d 内的卒中风险,影像学阳性和阴性患者的曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC) 分别为 0.68 和 0.73,评估 90 d 内的卒中风险,AUC 分别为 0.66 和 0.69。而 DWI 阳性的患者中,低危、中危、高危患者 7 d 卒中风险

分别为 1.8%、7.5% 和 12.5%^[21]。由此可见, ABCD2 评分法对新定义和传统定义的 TIA 患者都有预测价值。

2.2 CIP 模型

2009 年 Ay 等^[22]提出了基于临床和影像的预测模型——CIP 模型 (clinical and imaging-based prediction, CIP), 用以预测 TIA 后 7 d 内的卒中风险。作者发现 ABCD2 评分 ≥ 4 分和 DWI 显示急性梗死灶是发生卒中的独立预测因素。没有这两项因素的 TIA 患者 7 d 内发生卒中的风险为 0%, 同时包含两项者为 14.9%。将 DWI 加入 ABCD2 评分, AUC 从 0.66 提高到 0.81。根据 ROC 曲线, 当敏感性为 80% 时, CIP 模型和 ABCD2 评分的特异性分别为 73% 和 47%, 提示 CIP 模型能显著提高 TIA 后卒中风险预测的准确性。

2.3 ABCD2I 评分

ABCD2I 评分法产生于 2010 年。Giles 等^[23]对来自 12 个中心的 4574 例 (3206 例行 DWI 检查, 1368 例行 CT 检查) TIA 患者予以分析, 将影像学检查发现梗死灶 (3 分) 整合到 ABCD2 评分中, 从而提出总分 10 分的 ABCD2I 评分法。对于 TIA 后 7 d 内卒中风险预测, ABCD2、ABCD2I (CT)、ABCD2I (DWI) 的 AUC 分别为 0.66、0.78、0.78。因此, 作者认为 ABCD2I 评分较 ABCD2 评分能更好的预测 TIA 后的早期卒中风险。Meng 等^[24]进一步验证了 ABCD2I 的有效性, 随着 ABCD2I 评分的增高, TIA 后 1 年内的卒中风险逐渐增高, 且 ABCD2I 评分的预测价值高于 ABCD2 评分。

2.4 REE-90 评分

2010 年 Ay 等^[25]对 1458 名缺血性卒中患者进行分析后提出了 RRE-90 评分 (recurrence risk estimator at 90 days), 该评分是基于网络使用的一种简便的评分工具 (<http://www.nmr.mgh.harvard.edu/RRE-90/>), 用于评估影像学阳性患者的卒中风险, 包括 2 项临床因素和 4 项影像学因素: 卒中前 30 d 内的卒中或 TIA 史、CCS 卒中病因亚型 (causative classification system for ischemic stroke)、孤立的皮质梗死、多发急性梗死、不同时期的多发梗死灶、同一时期不同循环区的梗死灶, 每项 1 分, 共 6 分。作者在一项包含 433 名缺血性卒中患者的独立队列中验证了 REE-90 评分的价值, 结果显示, 其预测 90 d 卒中风险 AUC 为 0.76, 预测 14 d 卒中风险 AUC 为 0.80。Arsava 等^[26]探讨了 REE-90 评分

对 7 d 内卒中风险的预测。他们对 257 名有短暂症状的脑卒中 (症状发生 24 h 内 DWI 发现梗死灶的符合传统定义的 TIA) 患者进行了 REE-90 和 ABCD2 评分。结果显示, REE-90、ABCD2 评分的 AUC 分别为 0.85 和 0.57。REE-90 > 2 分对 7 d 内卒中风险预测的敏感性和特异性分别为 87% 和 73%。因此, 作者认为 REE-90 对 7 d 内的卒中风险有较好的预测价值。由于 REE-90 评分法提出时间不长, 其准确性有待进一步验证。

3 临床特点与脑结构及血管影像学相结合的 TIA 卒中风险评估方法

除了 DWI 显示梗死灶外, 大动脉粥样硬化对卒中风险也具有预测价值。研究显示, 严重的症状性颅内或颅外动脉狭窄使 TIA 或小卒中后 7 d 内的复发风险增加 7.7 倍, 90 d 内复发的风险增加 5 倍^[27]。Sheehan 等^[28]通过一项包括 443 名 TIA 患者的前瞻性队列研究发现, 颈动脉狭窄对 90 d 内的卒中风险具有预测作用, 90 d 卒中风险在轻度颈动脉狭窄者和重度颈动脉狭窄的患者分别为 5.4% 和 17.2%。大动脉粥样硬化、ABCD2 评分 > 5 分、DWI 出现高信号均为 TIA 后 3 个月内卒中发生的独立危险因素^[19]。因此, 将血管因素、DWI 与临床特点相结合能提高 TIA 卒中风险的预测价值。

3.1 ABCDE + 评分

2012 年, Engelter 等^[29]在一项包括 248 名 TIA 患者的前瞻性队列研究中, 在 ABCD 评分基础上加入病因 (etiology) 和 DWI 发现缺血病灶, 形成 ABCDE + 评分。根据 TOAST 分型, TIA 病因包括大动脉粥样硬化、心源性栓塞、病因未明、小动脉闭塞和其他原因, 分别赋予 3 分、1 分、1 分、0 分、0 分, DWI 发现缺血灶 3 分。该研究发现 TIA 后 90 d 发生卒中的患者与未发生卒中的患者大动脉粥样硬化的发生率分别为 46% 和 14%, DWI 阳性的发生率分别为 61% 和 35%。ABCD、ABCD2、ABCDE + 评分 AUC 分别为 0.50、0.48、0.67, 因此, 认为在 ABCD 评分基础上加上病因学及 DWI 发现梗死灶可提高对 TIA 后卒中风险的预测能力。Dolatabadi 等^[30]验证了 ABCDE + 评分法的预测价值, 结果显示 ABCDE + 和 ABCD2 评分 AUC 分别为 0.64 和 0.60, 并且 ABCDE + > 6 分是 TIA 后 6 个月内发生卒中的独立预测因素。

3.2 ABCD3I 评分

2010 年 Merwick 等^[31]在一项包含 3886 例患者

的研究中,将7 d内双重TIA(dual transient ischemic attack,2分)加入到ABCD2评分,形成总分9分的ABCD3评分法,再加上同侧颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 和DWI检查出高信号(各2分),便形成总分13分的ABCD3I评分。其中ABCD3评分的c统计量(c-statistic,用来度量预测模型的区分能力,相当于ROC曲线下面积)在TIA后2 d、7 d、28 d、90 d分别为0.78、0.80、0.79、0.77,ABCD3I的c值分别为0.90、0.92、0.85、0.79,而ABCD2的c值分别为0.71、0.71、0.71、0.69。提示与不包含影像学信息的评分方法相比,ABCD3I评分能更有效地预测TIA患者的早期卒中风险。

3.3 ABCD3V 评分

Purroy 等^[32]通过一项包括1255例TIA患者的前瞻性队列研究发现,之前有过TIA和大动脉粥样硬化是TIA后7 d内和90 d内发生卒中的独立预测因素。作者将血管影像学信息(vascular imaging information),即大于50%的症状性颈内动脉或颅内动脉狭窄(2分)加入到ABCD3评分,形成总分11分的ABCD3V评分,并对California评分、ABCD系列评分进行了比较,结果显示,对TIA后7 d和90 d内的卒中风险预测,ABCD3、ABCD3V评分优于其

他评分,尤其是ABCD3V评分预测价值更高。遗憾的是,ABCD3V并未将DWI检查包含在内,可能会对该评分的准确性造成影响。

4 小结

TIA早期卒中风险评估方法包括基于临床特点的TIA卒中风险评估工具、临床特点与脑结构影像学相结合的TIA卒中风险评估工具、临床特点与脑结构及血管影像学相结合的TIA卒中风险评估方法,相关研究的主要结果如下表所示。鉴于我国经济发展水平及医疗资源有限,临床工作中不可能对每一位TIA患者都进行全面的影像学检查,AB-CD2、ABCD3评分主要适用于急诊及初级医疗对TIA早期卒中风险进行评估,高危患者应进一步完善血管超声、CT血管造影、磁共振血管造影等检查,以提高对TIA患者评估的准确性,及时予以积极诊治。目前上述多种评估工具和模型是否适用于中国人群有待进一步验证,而且鉴于TIA危险因素、病因、发病机制的多样性,各种评估工具和模型本身存在一定的局限性,因此有待于进一步研究以建立适合我国人群的TIA卒中风险评估工具和模型。

各种评分工具的基本情况一览表

评估工具	作者	发表时间	样本量	主要结果
California	Johnston 等	2000	1707	评分为0分、5分的TIA患者在90d内发生脑卒中的风险分别为0%和34%
ABCD	Rothwell 等	2005	209	<5分的患者TIA后7 d内脑卒中发生率仅为0.4%,5分者为12.1%,而6分者高达31.4%
ABCD2	Johnston 等	2007	2893	高、中、低危组2 d内卒中的发生率分别为8.1%、4.1%和1%,而90 d内卒中发生率分别为17.7%、9.8%和3.1%
CIP	Ay 等	2009	601	ABCD2评分 ≥ 4 分和DWI显示急性梗死灶是发生卒中的独立预测因素。没有这两项因素的TIA患者7 d内发生卒中的风险为0%,同时包含两项者为14.9%
ABCD2I	Giles 等	2010	4574	DWI显示梗死灶OR=14.9,CT显示梗死灶OP=4.2,预测7 d卒中风险,AUC=0.78
REE-90	Ay 等	2010	1458	预测90 d卒中风险AUC=0.76,14 d AUC=0.80
ABCDE +	Engelter 等	2012	248	预测90 d卒中风险ABCD、ABCD2、ABCDE + 评分AUC分别为0.50、0.48、0.67
ABCD3I	Merwick 等	2010	3886	ABCD3评分的c值在TIA后2 d、7 d、28 d、90 d分别为0.78、0.80、0.79、0.77,ABCD3I的c值在分别为0.90、0.92、0.85、0.79
ABCD3V	Purroy 等	2012	1255	预测7 d、90 d卒中风险,ABCD3评分AUC分别为0.66、0.61,ABCD3V评分分别为0.69、0.63;之前有过TIA和大动脉粥样硬化预测7 d内卒中复发风险比分别为3.97、3.11,90 d分别为2.35、2.20

参 考 文 献

[1] Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*, 2003, 60(9): 1429-1434.

[2] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, 121(7): e46-e215.

[3] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2005, 366(9479): 29-36.

- [4] Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke*, 2003, 34(8): e138-e140.
- [5] Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*, 2000, 284(22): 2901-2906.
- [6] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2007, 369(9558): 283-292.
- [7] Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, et al. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke; the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2006, 66(5): 641-646.
- [8] Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*, 2005, 64(5): 817-820.
- [9] Hackam DG, Kapral MK, Wang JT, et al. Most stroke patients do not get a warning: a population-based cohort study. *Neurology*, 2009, 73(13): 1074-1076.
- [10] Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*, 2007, 370(9596): 1432-1442.
- [11] Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA, et al. Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? *Stroke*, 2006, 37(7): 1710-1714.
- [12] Galvin R, Geraghty C, Motterlini N, et al. Prognostic value of the ABCD(2) clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*, 2011, 28(4): 366-376.
- [13] Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology*, 2009, 72(22): 1941-1947.
- [14] Fothergill A, Christianson TJ, Brown RD, et al. Validation and refinement of the ABCD2 score: a population-based analysis. *Stroke*, 2009, 40(8): 2669-2673.
- [15] Ghia D, Thomas P, Cordato D, et al. Low positive predictive value of the ABCD2 score in emergency department transient ischaemic attack diagnoses: the South Western Sydney transient Ischaemic Attack Study *Intern Med J*, 2012, 42(8): 913-918.
- [16] Easton JD, Saver JL, Albers GW, 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. *Stroke*, 2009, 40(6): 2276-2293.
- [17] Evans GW, Howard G, Murros KE, et al. Cerebral infarction verified by cranial computed tomography and prognosis for survival following transient ischemic attack. *Stroke*, 1991, 22(4): 431-436.
- [18] Shah SH, Saver JL, Kidwell CS, et al. A Multicenter Pooled, Patient—Level Data Analysis of Diffusion—Weighted MRI in TIA Patients. *Stroke*, 2007, 38(2): 463.
- [19] Calvet D, Touze E, Oppenheim C, et al. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke*, 2009, 40(1): 187-192.
- [20] Mullen MT, Cucchiara BL. Redefinition of transient ischemic attack improves prognosis of transient ischemic attack and ischemic stroke: an example of the will rogers phenomenon. *Stroke*, 2011, 42(12): 3612-3613.
- [21] Giles MF, Albers GW, Amarenco P, et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue-vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology*, 2011, 77(13): 1222-1228.
- [22] Ay H, Arsava EM, Johnston SC, et al. Clinical-and imaging-based prediction of stroke risk after transient ischemic attack: the CIP model. *Stroke*, 2009, 40(1): 181-186.
- [23] Giles MF, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain infarction to the ABCD2 Score (ABCD2I): a collaborative analysis of unpublished data on 4574 patients. *Stroke*, 2010, 41(9): 1907-1913.
- [24] Meng X, Wang Y, Liu L, et al. Validation of the ABCD(2)-I score to predict stroke risk after transient ischemic attack. *Neurol Res*, 2011, 33(5): 482-486.
- [25] Ay H, Gungor L, Arsava EM, et al. A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *Neurology*, 2010, 74(2): 128-135.
- [26] Arsava EM, Furie KL, Schwamm LH, et al. Prediction of early stroke risk in transient symptoms with infarction: relevance to the new tissue-based definition. *Stroke*, 2011, 42(8): 2186-2190.
- [27] Ois A, Gomis M, Rodriguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*, 2008, 39(6): 1717-1721.
- [28] Sheehan OC, Kyne L, Kelly LA, et al. Population-based study of ABCD2 score, carotid stenosis, and atrial fibrillation for early stroke prediction after transient ischemic attack: the North Dublin TIA study. *Stroke*, 2010, 41(5): 844-850.
- [29] Engelter ST, Amort M, Jax F, et al. Optimizing the risk es-

timation after a transient ischaemic attack-the ABCDE plus sign in circle score. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 55-61.

[30] Arhami Dolatabadi A, Meisami A, Hatamabadi H, et al. Improving the Prediction of Stroke or Death After Transient Ischemic Attack (TIA) by Adding Diffusion-Weighted Imaging Lesions and TIA Etiology to the ABCD2 Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012.

[31] Merwick A, Albers GW, 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. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1060-1069.

[32] Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2): 182-189.

依达拉奉对缺血性脑卒中的治疗作用及机制研究进展

王桂斌 综述 刘运海 审校

中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:作为一种氧自由基清除剂而开发的依达拉奉,目前已广泛应用于临床,作为神经保护剂治疗急性缺血性卒中。其治疗作用经多项临床及实验研究证实,相关机制主要包括清除氧自由基、抑制脂质过氧化、对抗炎症细胞因子、调节花生四烯酸代谢和调控凋亡相关基因的表达等,从而减少缺氧对机体组织的损害,发挥神经保护作用。

关键词:依达拉奉;自由基清除剂;缺血性卒中;缺血再灌注损伤;炎症细胞因子;细胞凋亡

脑卒中发病率高,是当今世界主要的死亡原因和致残原因。缺血性卒中占其中 65%~80%。依达拉奉(edaravone, MCI-186)化学名为 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,最初作为一个强有力的自由基清除剂于 2001 年由日本三菱东京制药株式会社研究开发,其脂溶性高,易通过血脑屏障,现已被广泛用于治疗急性缺血性脑卒中。本文就国内外在依达拉奉对急性缺血性卒中的治疗作用及机制研究的最新进展进行综述。

1 依达拉奉对缺血性卒中的治疗作用

2009 年至 2010 年,Sharma 等^[1]对依达拉奉在急性缺血性卒中的治疗作用进行了一项随机、安慰剂对照、前瞻性的临床研究,结果显示,在发病 24 h 内接受依达拉奉治疗的治疗组患者在发病后 3 个月的改良 Rankin 评分(modified Rankin scale, mRS)评分为 0~1 分的比例较对照组显著增高,平均 Barthel 指数较对照组明显提高。提示依达拉奉可改善急性缺血性卒中患者的预后。但该研究样本量偏小,未就治疗时间窗及根据卒中分型进行细致

研究。而 Naritomi 等^[2]进行的另一项随机、对照、多中心、前瞻性的临床研究结果提示;与短程(3 d)使用依达拉奉相比较,急性期长程(14 d)使用依达拉奉治疗缺血性卒中可显著抑制废用性肌萎缩并提高运动功能,从而改善患者预后。Toyoda 等^[3]观察了依达拉奉对国立卫生研究院卒中评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≥ 15 的颈内动脉闭塞的急性缺血性卒中患者的治疗作用,研究发现与对照组比较,治疗组 14 d 后患者的神经功能明显改善,死亡率降低。一项随机平行研究则发现,依达拉奉治疗组患者的 NIHSS 分数有下降趋势,其治疗作用与奥扎格雷相当^[4]。上述研究入组的患者大部分为血栓形成性脑梗死病例。另一项对依达拉奉治疗脑栓塞的回顾性研究发现,依达拉奉仅对 NIHSS 评分 ≤ 7 的急性脑栓塞患者有一定的疗效,而对 NIHSS > 7 的脑栓塞患者无明显疗效^[5]。

依达拉奉对腔隙性脑梗死也有一定的治疗作用。Mishina 等^[6]的回顾性分析研究中,将腔隙性

收稿日期:2012-12-07;修回日期:2013-02-06

作者简介:王桂斌(1971-),男,副主任医师,硕士,主要从事脑血管病的研究。现在解放军第 163 医院工作。