

中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010

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

中图分类号: R 743

文献标识码: C

文章编号: 1008-1089(2011)03-0067-07

doi 10.3969/j.issn.1008-1089.2011.03.024

急性缺血性脑卒中(脑梗死)是最常见的脑卒中类型,占全部脑卒中的 60%~80%。其急性期的时间划分尚不统一,一般指发病后 2 周内。急性缺血性脑卒中的处理应强调早期诊断、早期治疗、早期康复和早期预防再发。中华医学会神经病学分会脑血管病学组于 2002 年底开始组织编写中国脑血管病防治指南,2005 年初经卫生部批准在全国开始推广,2007 年初人民卫生出版社正式出版了中国脑血管病防治指南第 1 版,为规范国内脑血管病诊治起到了积极作用。由于近年不断有新研究证据发表,第 1 版指南在使用过程中也得到多方改进建议。因此,中华医学会神经病学分会委托脑血管病学组对第 1 版指南进行修订。为方便临床使用,本版指南内容包括了急性缺血性脑卒中发病后全部诊治过程。撰写组通过复习相关研究证据、征求各方意见并充分讨论达成共识后形成推荐,旨在帮助临床医生为脑卒中患者选择当前相对较好的诊治方案。在临床实践中,医生应参考本指南原则和新的进展并结合患者具体病情进行个体化处理。

1 修订原则

在循证医学原则指导下,参考国际规范,结合国情、可操作性、第 1 版使用经验和新研究证据进行修订。推荐强度和证据等级标准参考了国际指南和常用标准,并结合国情和实用性制定。对每项治疗措施或临床问题,先进行当前研究证据(文献检索至 2009 年 11 月)的归纳和分析评价,然后根据证据等级和共识给出推荐意见。推荐意见尽可能依据最可靠的证据(如 A 级证据),缺乏高等级证据时则参考当前可得到的最好证据,并充分讨论达成共识。对国内常用疗法,在循证医学原则指导下,充分考虑国情和经验达成共识。注意兼顾疗效、风险、价格和易使用性等多方因素。

2 推荐强度与证据等级标准(包括治疗和诊断措施)

2.1 推荐强度(分 4 级,Ⅰ级最强,Ⅳ级最弱) 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。

2.2 治疗措施的证据等级(分 4 级, A 级最高, D 级最低) 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。

2.3 诊断措施的证据等级(分 4 级, A 级最高, D 级最低) A 级:多个或 1 个样本量足够、采用了参考(金)标准、盲法评价的前瞻性队列研究(高质量);B 级:至少 1 个前瞻性队列研究或设计良好的回顾性病例对照研究,采用了金标准和盲法评价(较高质量);C 级:回顾性、非盲法评价的对照研究;D 级:无同期对照的系列病例分析或专家意见。

3 院前处理

院前处理的关键是迅速识别疑似脑卒中患者并尽快送到医院。

3.1 院前脑卒中的识别 若患者突然出现以下症状时应考虑脑卒中的可能:①一侧肢体(伴或不伴面部)无力或麻木;②一侧面部麻木或口角歪斜;③说话不清或理解语言困难;④双眼向一侧凝视;⑤一侧或双眼视力丧失或模糊;⑥眩晕伴呕吐;⑦既往少见的严重头痛、呕吐;⑧意识障碍或抽搐。

3.2 现场处理及运送 现场急救人员应尽快进行简要评估和必要的急救处理,包括:①处理气道、呼吸和循环问题;②心脏观察;③建立静脉通道;④吸氧;⑤评估有无低血糖。应避免:①非低血糖患者输

含糖液体; ②过度降低血压; ③大量静脉输液。应迅速获取简要病史, 包括: ①症状开始时间; ②近期患病史; ③既往病史; ④近期用药史。应尽快将患者送至附近有条件的医院 (能 24 小时进行急诊 CT 检查)。推荐意见: 对突然出现上述症状疑似脑卒中的患者, 应进行简要评估和急救处理并尽快送往就近有条件的医院 (I 级推荐)。

4 急诊室诊断及处理

由于急性缺血性脑卒中治疗时间窗窄, 及时评估病情和诊断至关重要, 医院应建立脑卒中诊治快速通道, 尽可能优先处理和收治脑卒中患者。

4.1 诊断

4.1.1 病史采集和体格检查 尽快进行病史采集和体格检查 见“急性期诊断与治疗”中相关内容。

4.1.2 诊断和评估步骤 ①是否为脑卒中? 注意发病形式、发病时间, 排除脑外伤、中毒、癫痫后状态、瘤卒中、高血压脑病、血糖异常、脑炎及躯体重要脏器功能严重障碍等引起的脑部病变。进行必要的实验室检查 (见“急性期诊断与治疗”中相关内容)。②是缺血性还是出血性脑卒中? 除非特殊原因不能检查, 所有疑为脑卒中者都应尽快进行脑影像学 (CT 或 MRI) 检查, 排除出血性脑卒中、确立缺血性脑卒中的诊断。③是否适合溶栓治疗? 发病时间是否在 4.5 小时或 6 小时内, 有无溶栓适应证 (见“急性期诊断与治疗”中相关内容)。

4.2 处理 应密切监护基本生命功能, 如气道和呼吸; 心脏监测和心脏病变处理; 血压和体温调控。需紧急处理的情况: 颅内压增高, 严重血压异常, 血糖异常和体温异常, 癫痫等 (见“急性期诊断与治疗”中相关内容)。推荐意见: 按上述诊断步骤对疑似脑卒中患者进行快速诊断, 尽可能在到达急诊室后 60 分钟内完成脑 CT 等评估并做出治疗决定 (I 级推荐)。

5 卒中单元

卒中单元 (stroke unit) 是组织化管理住院脑卒中患者的医疗模式, 把传统治疗脑卒中的各种独立方法, 如药物治疗、肢体康复、语言训练、心理康复、健康教育等组合成一种综合的治疗系统。Cochrane 系统评价 (纳入 23 个试验, 4911 例患者) 已证实卒中单元明显降低了脑卒中患者的病死率和残疾率。

推荐意见: 收治脑卒中患者的医院应尽可能建立卒中单元, 所有急性缺血性脑卒中患者应尽早、尽可能收入卒中单元 (I 级推荐, A 级证据) 或神经内科病房 (II 级推荐) 接受治疗。

6 急性期诊断与治疗

6.1 评估和诊断 脑卒中的评估和诊断包括: 病史和体征、影像学检查、实验室检查、疾病诊断和病因分型等。

6.1.1 病史和体征

6.1.1.1 病史采集 询问症状出现的时间最为重要。其他包括神经症状发生及进展特征, 心脑血管病危险因素, 用药史、药物滥用、偏头痛、痫性发作、感染、创伤及妊娠史等。

6.1.1.2 一般体格检查与神经系统体检 评估气道、呼吸和循环功能后, 立即进行一般体格检查和神经系统体检。

6.1.1.3 可用脑卒中量表评估病情严重程度 常用量表有: ①中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表 (1995)。②美国国立卫生院脑卒中量表 (NIHSS), 是目前国际上最常用量表。③斯堪的纳维亚脑卒中量表 (SSS)。

6.1.2 脑病变与血管病变检查

6.1.2.1 脑病变检查 ①平扫 CT: 急诊平扫 CT 可准确识别绝大多数颅内出血, 并帮助鉴别非血管性病变 (如脑肿瘤), 是疑似脑卒中患者首选的影像学检查方法。②多模式 CT 灌注 CT 可区别可逆性与不可逆性缺血, 因此可识别缺血半暗带。但其在指导急性脑梗死治疗方面的作用尚未肯定。③标准 MRI 标准 MRI (T₁ 加权、T₂ 加权及质子相) 在识别急性小梗死灶及后颅窝梗死方面明显优于平扫 CT。可识别亚临床梗死灶, 无电离辐射, 不需碘造影剂。但有费用较高、检查时间长及患者本身的禁忌证 (如有心脏起搏器、金属植入物或幽闭恐惧症) 等局限。④多模式 MRI 包括弥散加权成像 (DWI)、灌注加权成像 (PWI)、水抑制成像 (FLAIR) 和梯度回波 (GRE) 等。DWI 在症状出现数分钟内就可发现缺血灶并可早期确定大小、部位与时间, 对早期发现小梗死灶较标准 MRI 更敏感。PWI 可显示脑血流动力学状态。弥散-灌注不匹配 (PWI 显示低灌注区而无与其相应大小的弥散异常) 提示可能存在缺血半暗带。然而, 目前常规用于选择溶栓患者的证据尚不充分。梯度回波序列可发现 CT 不能显示的无症状性微出血, 但对溶栓或抗栓治疗的意义尚不明确。

6.1.2.2 血管病变检查 颅内、外血管病变检查有助于了解脑卒中的发病机制及病因, 指导选择治疗方案。常用检查包括颈动脉双功超声、经颅多普勒 (TCD)、磁共振血管成像 (MRA)、CT 血管成像 (CTA) 和数字减影血管造影 (DSA) 等。

颈动脉双功超声对发现颅外颈部血管病变,特别是狭窄和斑块很有帮助;TCD可检查颅内血流、微栓子及监测治疗效果,但其受操作技术水平和骨窗影响较大。

MRA和CTA可提供有关血管闭塞或狭窄的信息。以DSA为参考标准,MRA发现椎动脉及颅外动脉狭窄的敏感度和特异度为70%~100%。MRA可显示颅内大血管近端闭塞或狭窄,但对远端或分支显示不清。

DSA的准确性最高,仍是当前血管病变检查的金标准,但主要缺点是有创性和有一定风险。

6.1.3 实验室及影像检查选择 对疑似脑卒中患者应进行常规实验室检查,以便排除类脑卒中或其他病因。所有患者都应做的检查:①平扫脑CT或MRI;②血糖、血脂、肝肾功能和电解质;③心电图和心肌缺血标志物;④全血计数,包括血小板计数;⑤凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(NR)和活化部分凝血活酶时间(APTT);⑥氧饱和度;⑦胸部X线检查。部分患者必要时可选择的检查:①毒理学筛查;②血液酒精水平;③妊娠试验;④动脉血气分析(若怀疑缺氧);⑤腰穿(怀疑蛛网膜下腔出血而CT未显示或怀疑脑卒中继发于感染性疾病);⑥脑电图(怀疑痫性发作)。

6.1.4 诊断 急性缺血性脑卒中的诊断可根据:①急性起病;②局灶性神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;③症状和体征持续数小时以上(溶栓可参照适应证选择患者);④脑CT或MRI排除脑出血和其他病变;⑤脑CT或MRI有梗死病灶。

6.1.5 病因分型 对急性缺血性脑卒中患者进行病因分型有助于判断预后、指导治疗和选择二级预防措施。当前国际广泛使用TOAST病因分型,将缺血性脑卒中分为:大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他明确病因型和不明原因型5型。

6.1.6 诊断流程 急性缺血性脑卒中诊断流程应包括如下5个步骤:①是否为脑卒中?排除非血管性疾病。②是否为缺血性脑卒中?进行脑CT或MRI检查排除出血性脑卒中。③脑卒中严重程度?根据神经功能缺损量表评估。④能否进行溶栓治疗?核对适应证和禁忌证(见溶栓中相关内容)。⑤病因分型?参考TOAST标准,结合病史、实验室、脑病变和血管病变等检查资料确定病因。

推荐意见:①对所有疑似脑卒中患者应进行头颅平扫CT或MRI检查(I级推荐)。②在溶栓等治疗前,应进行头颅平扫CT检查(I级推荐)。③应

进行上述血液学、凝血功能和生化检查(I级推荐)。④所有脑卒中患者应进行心电图检查(I级推荐)。⑤用神经功能缺损量表评估病情程度(II级推荐)。⑥应进行血管病变检查(II级推荐),但在症状出现6小时内,不过分强调此类检查。⑦根据上述规范的诊断流程进行诊断(I级推荐)。

6.2 一般处理 目前对一般处理的高等级研究证据较少,共识性推荐意见如下。

6.2.1 吸氧与呼吸支持 ①合并低氧血症患者(血氧饱和度低于92%或血气分析提示缺氧)应给予吸氧,气道功能严重障碍者应给予气道支持(气管插管或切开)及辅助呼吸。②无低氧血症的患者不需常规吸氧。

6.2.2 心脏监测与心脏病变处理 脑梗死后24小时内应常规进行心电图检查,必要时进行心电监护,以便早期发现心脏病变并进行相应处理;避免或慎用增加心脏负担的药物。

6.2.3 体温控制 ①对体温升高的患者应明确发热原因,如存在感染应给予抗生素治疗。②对体温>38℃的患者应给予退热措施。

6.2.4 血压控制

6.2.4.1 高血压 约70%的缺血性脑卒中患者急性期血压升高,原因主要包括:疼痛、恶心呕吐、颅内压增高、意识模糊、焦虑、脑卒中后应激状态、病前存在高血压等。多数患者在脑卒中后24小时内血压自发降低。病情稳定而无颅内高压或其他严重并发症的患者,24小时后血压水平基本可反映其病前水平。目前关于脑卒中后早期是否应该立即降压、降压目标值、脑卒中后何时开始恢复原用降压药及降压药物的选择等问题尚缺乏可靠研究证据。国内研究显示,入院后约1.4%的患者收缩压 $\geq 220\text{mmHg}$,5.6%的患者舒张压 $\geq 120\text{mmHg}$ 。

6.2.4.2 低血压 脑卒中患者低血压可能的原因有主动脉夹层、血容量减少以及心输出量减少等。应积极查明原因,给予相应处理。

推荐意见:①准备溶栓者,应使收缩压 $< 180\text{mmHg}$ 舒张压 $< 100\text{mmHg}$ 。②缺血性脑卒中后24小时内血压升高的患者应谨慎处理。应先处理紧张焦虑、疼痛、恶心、呕吐及颅内压增高等情况。血压持续升高,收缩压 $\geq 200\text{mmHg}$ 或舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ 或伴有严重心功能不全、主动脉夹层、高血压脑病,可予谨慎降压治疗,并严密观察血压变化,必要时可静脉使用短效药物(如拉贝洛尔、尼卡地平),最好应用微量输液泵,避免血压降得过低。③有高血压病史且正在服用降压药者,如病情平稳,

可于脑卒中 24 小时后开始恢复使用降压药物。
④脑卒中后低血压的患者应积极寻找和处理原因,必要时可采用扩容升压措施。

6 2 5 血糖控制

6 2 5 1 高血糖 约 40% 的患者存在脑卒中后高血糖,对预后不利。目前公认应对脑卒中后高血糖进行控制,但对采用何种降血糖措施及目标血糖值仅有少数 RCT,目前还无最后结论。

6 2 5 2 低血糖 脑卒中后低血糖发生率较低,尽管缺乏对其处理的临床试验,但因低血糖可直接导致脑缺血损伤和水肿加重,对预后不利,故应尽快纠正低血糖。

推荐意见:①血糖超过 11.1 mmol/L 时给予胰岛素治疗。②血糖低于 2.8 mmol/L 时给予 $10\% \sim 20\%$ 葡萄糖口服或注射治疗。

6 2 6 营养支持 脑卒中后由于呕吐、吞咽困难可引起脱水及营养不良,可导致神经功能恢复减慢。应重视脑卒中后液体及营养状况评估,必要时给予补液和营养支持。

推荐意见:①正常经口进食者无需额外补充营养。②不能正常经口进食者可鼻饲,持续时间长者经本人或家属同意可行经皮内镜下胃造瘘 (PEG) 管饲补充营养。

6 3 特异性治疗 特异性治疗指针对缺血损伤病理生理机制中某一特定环节进行的干预。近年研究热点为改善脑血循环的多种措施(如溶栓、抗血小板、抗凝、降纤、扩容等方法)及神经保护的多种药物。

6 3 1 改善脑血循环

6 3 1 1 溶栓 溶栓治疗是目前最重要的恢复血流措施,重组组织型纤溶酶原激活剂 (rtPA) 和尿激酶 (UK) 是我国目前使用的主要溶栓药,目前认为有效抢救半暗带组织的时间窗为 4.5 小时内或 6 小时内。

静脉溶栓:①rtPA:已有多个临床试验对急性脑梗死 rtPA 静脉溶栓疗效和安全性进行了评价,其治疗时间窗包括发病后 3 小时内、6 小时内或 $3 \sim 4.5$ 小时。NINDS 试验显示,3 小时内 rtPA 静脉溶栓组 3 个月完全或接近完全神经功能恢复者显著高于安慰剂组,两组病死率相似。症状性颅内出血发生率治疗组高于对照组。ECASS III 试验显示,在发病后 $3 \sim 4.5$ 小时静脉使用 rtPA 仍然有效。Cochrane 系统评价 rtPA 溶栓的亚组分析显示,6 小时内静脉 rtPA 溶栓明显降低远期死亡或残疾,但显著增加致死性颅内出血率,每治疗 1000 例患者可减少 55 例死

亡或残疾。用多模式 MRI 或 CT 帮助选择超过 3 小时但存在半暗带可以溶栓的患者仍处于研究阶段。rtPA 除出血风险外,有出现血管源性水肿引起呼吸道部分梗阻的报道。②尿激酶:我国“九五攻”关课题“急性缺血性脑卒中 6 小时内的尿激酶静脉溶栓治疗”试验分为 2 个阶段。第 1 阶段开放试验初步证实国产尿激酶的安全性,确定了尿激酶使用剂量为 $100\text{ 万} \sim 150\text{ 万 IU}$ 。第 2 阶段为多中心随机、双盲、安慰剂对照试验,将 465 例发病 6 小时内的急性缺血性脑卒中患者随机分为 3 组,静脉给予尿激酶 (150 万 IU 组 155 例, 100 万 IU 组 162 例) 组和安慰剂组 (148 例)。结果显示 6 小时内采用尿激酶溶栓相对安全、有效。

静脉溶栓的适应证与禁忌证:①适应证: A. 年龄 $18 \sim 80$ 岁; B. 发病 4.5 小时以内 (rtPA) 或 6 小时内 (尿激酶); C. 脑功能损害的体征持续存在超过 1 小时,且比较严重; D. 脑 CT 已排除颅内出血,且无早期大面积脑梗死影像学改变; E. 患者或家属签署知情同意书。②禁忌证: A. 既往有颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血;近 3 个月有头颅外伤史;近 3 周内有胃肠或泌尿系统出血;近 2 周内进行过大的外科手术;近 1 周内有在不易压迫止血部位的动脉穿刺。 B. 近 3 个月内有脑梗死或心肌梗死史,但不包括陈旧小腔隙梗死而未遗留神经功能体征。 C. 严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病患者。 D. 体检发现有活动性出血或外伤 (如骨折) 的证据。 E. 已口服抗凝药,且 $\text{NR} > 1.5$ 48 小时内接受过肝素治疗 (APTT 超出正常范围)。 F. 血小板计数低于 $100 \times 10^9 / \text{L}$, 血糖 $< 2.7\text{ mmol/L}$ 。 G. 血压:收缩压 $> 180\text{ mmHg}$ 或舒张压 $> 100\text{ mmHg}$ 。 H. 妊娠。 I 不合作。

静脉溶栓的监护及处理: A. 尽可能将患者收入重症监护病房或卒中单元进行监护; B. 定期进行神经功能评估,第 1 小时内 30 分钟 1 次,以后每小时 1 次,直至 24 小时; C. 如出现严重头痛、高血压、恶心或呕吐,应立即停用溶栓药物并行脑 CT 检查; D. 定期监测血压,最初 2 小时内 15 分钟 1 次,随后 6 小时内 30 分钟 1 次,以后每小时 1 次,直至 24 小时; E. 如收缩压 $\geq 180\text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 100\text{ mmHg}$ 应增加血压监测次数,并给予降压药物; F. 鼻饲管、导尿管及动脉内测压管应延迟安置; G. 给予抗凝药、抗血小板药物前应复查颅脑 CT。

动脉溶栓:动脉溶栓使溶栓药物直接到达血栓局部,理论上血管再通率应高于静脉溶栓,且出血风险降低。然而其益处可能被溶栓启动时间的延迟所

抵消。一项随机双盲对照试验($n=121$)显示,对发病后6小时内重症大脑中动脉闭塞患者动脉使用重组尿激酶原,治疗组90天时改良Rankin量表评分和血管再通率均优于对照组,症状性颅内出血和总病死率在两组间差异无统计学意义,有待更多临床试验证实。目前有关椎-基底动脉脑梗死溶栓治疗的时间窗、安全性与有效性只有少量小样本研究。尚无经颈动脉注射溶栓药物治疗缺血性脑卒中中有效性及安全性的可靠研究证据。

推荐意见:①对缺血性脑卒中发病3小时内(I级推荐,A级证据)和3~4.5小时(I级推荐,B级证据)的患者,应根据适应证严格筛选患者,尽快静脉给予rtPA溶栓治疗。使用方法:rtPA 0.9mg/kg(最大剂量为90mg)静脉滴注,其中10%在最初1分钟内静脉推注,其余持续滴注1小时,用药期间及用药24小时内应如前述严密监护患者(I级推荐,A级证据)。②发病6小时内的缺血性脑卒中患者,如不能使用rtPA可考虑静脉给予尿激酶,应根据适应证严格选择患者。使用方法:尿激酶100万~150万U,溶于生理盐水100~200ml持续静脉滴注30分钟,用药期间应如前述严密监护患者(II级推荐,B级证据)。③可对其他溶栓药物进行研究,不推荐在研究以外使用(I级推荐,C级证据)。④发病6小时内由大脑中动脉闭塞导致的严重脑卒中且不适合静脉溶栓的患者,经过严格选择后可在有条件的医院进行动脉溶栓(II级推荐,B级证据)。⑤发病24小时内由后循环动脉闭塞导致的严重脑卒中且不适合静脉溶栓的患者,经过严格选择后可在有条件的单位进行动脉溶栓(III级推荐,C级证据)。⑥溶栓患者的抗血小板或特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗者,应推迟到溶栓24小时后开始(I级推荐,B级证据)。

6.3.1.2 抗血小板 大样本试验(中国急性脑卒中试验和国际脑卒中试验)研究了脑卒中后48小时内口服阿司匹林的疗效,结果显示,阿司匹林能显著降低随访期末的病死或残疾率,减少复发,仅轻度增加症状性颅内出血的风险。1个预试验提示:轻型脑梗死或TIA患者早期联用氯吡格雷与阿司匹林是安全的,可能减少血管事件但差异无统计学意义。目前尚无评价其他抗血小板药物在脑卒中急性期临床疗效的大样本RCT报道。

推荐意见:①对于不符合溶栓适应证且无禁忌证的缺血性脑卒中患者应在发病后尽早给予口服阿司匹林150~300mg/d(I级推荐,A级证据)。急性期后可改为预防剂量(50~150mg/d),详见二级预

防指南。②溶栓治疗者,阿司匹林等抗血小板药物应在溶栓24小时后开始使用(I级推荐,B级证据)。③对不能耐受阿司匹林者,可考虑选用氯吡格雷等抗血小板治疗(II级推荐,C级证据)。

6.3.1.3 抗凝 急性期抗凝治疗虽已应用50多年,但一直存在争议。Cochrane系统评价纳入24个RCT共23748例患者,药物包括普通肝素、低分子肝素、类肝素、口服抗凝剂和凝血酶抑制剂。其Meta分析显示:抗凝药治疗不能降低随访期末病死率;随访期末的残疾率亦无明显下降;抗凝治疗能降低缺血性脑卒中的复发率、降低肺栓塞和深静脉血栓形成发生率,但被症状性颅内出血增加所抵消。心脏或动脉内血栓、动脉夹层和椎-基底动脉梗死等特殊亚组尚无证据显示抗凝的净疗效。3小时内进行肝素抗凝的临床试验显示治疗组90天时结局优于对照组,但症状性出血显著增加,认为超早期抗凝不应替代溶栓疗法。凝血酶抑制剂,如阿加曲班(agatroban),与肝素相比具有直接抑制血块中的凝血酶、起效较快、作用时间短、出血倾向小、无免疫源性等潜在优点。1项随机、双盲、安慰剂对照试验显示症状性颅内出血无显著增高,提示安全。

推荐意见:①对大多数急性缺血性脑卒中患者,不推荐无选择地早期进行抗凝治疗(I级推荐,A级证据)。②关于少数特殊患者的抗凝治疗,可在谨慎评估风险、效益比后慎重选择(IV级推荐,D级证据)。③特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗的患者,应在24小时后使用抗凝剂(I级推荐,B级证据)。

6.3.1.4 降纤 很多研究显示脑梗死急性期血浆纤维蛋白原和血液黏滞度增高,蛇毒酶制剂可显著降低血浆纤维蛋白原,并有轻度溶栓和抑制血栓形成的作用。①降纤酶:2000年国内发表的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验($n=2244$)显示,国产降纤酶可改善神经功能,降低卒中中复发率,发病6小时内效果更佳,但纤维蛋白原降至1.3g/L以下时增加了出血倾向。2005年发表的中国多中心降纤酶治疗急性脑梗死随机双盲对照试验纳入1053例发病12小时内的患者。结果显示治疗组3个月结局优于对照组,3个月病死率较对照组轻度增高。治疗组颅内出血显著高于对照组,颅内出血无明显增加。②巴曲酶:国内已应用多年,积累了一定临床经验。1项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照研究提示巴曲酶治疗急性脑梗死有效,不良反应轻,但应注意出血倾向。另1项随机、双盲、安慰剂对照研究比较了6小时内使用巴曲酶或尿激酶的疗效,显示两组残疾率差异无统计学意义。③安克洛酶:安

克洛酶是国外研究最多的降纤制剂, 目前已有 6 个随机对照试验纳入 2404 例患者, 但结果尚不一致。

④其他降纤制剂: 如蚓激酶、蕲蛇酶等临床也有应用, 有待研究。

推荐意见: 对不适合溶栓并经过严格筛选的脑梗死患者, 特别是高纤维蛋白血症者可选用降纤治疗 (Ⅱ级推荐, B 级证据)。

6.3.1.5 扩容 对一般缺血性脑卒中患者, 目前尚无充分 RCT 支持扩容升压可改善预后。Cochrane 系统评价 (纳入 18 项 RCT) 显示, 脑卒中后早期血液稀释疗法有降低肺栓塞和下肢深静脉血栓形成的趋势, 但对近期或远期病死率及功能结局均无显著影响。

推荐意见: ①对一般缺血性脑卒中患者, 不推荐扩容 (Ⅱ级推荐, B 级证据)。②对于低血压或脑血流灌注所致的急性脑梗死如分水岭梗死可考虑扩容治疗, 但应注意可能加重脑水肿、心功能衰竭等并发症。此类患者不推荐使用扩血管治疗 (Ⅲ级推荐, C 级证据)。

6.3.1.6 扩张血管 目前缺乏血管扩张剂能改善缺血性脑卒中临床预后的大样本高质量 RCT 证据, 需要开展更多临床试验。

推荐意见: 对一般缺血性脑卒中患者, 不推荐扩血管治疗 (Ⅱ级推荐, B 级证据)。

6.3.2 神经保护 理论上, 针对急性缺血或再灌注后细胞损伤的药物 (神经保护剂) 可保护脑细胞, 提高对缺血缺氧的耐受性。主要神经保护剂的临床研究情况如下: 钙拮抗剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、神经节苷脂和 NXY-059 等在动物实验中的疗效都未得到临床试验证实。关于镁剂的 1 项 RCT 研究显示硫酸镁组死亡人数或残疾率较对照组无明显降低。另 1 项脑卒中后早期使用镁剂的试验 (FAST-MAG) 正在进行。

依达拉奉是一种抗氧化剂和自由基清除剂, 国内外多个随机双盲安慰剂对照试验提示依达拉奉能改善急性脑梗死的功能结局并安全; 胞磷胆碱是一种细胞膜稳定剂, 几项随机双盲安慰剂对照试验对其在脑卒中急性期的疗效进行了评价, 单个试验都显示差异无统计学意义, 但 Meta 分析 (4 个试验共 1372 例患者) 提示: 脑卒中后 24 小时内口服胞磷胆碱的患者 3 个月全面功能恢复的可能性显著高于安慰剂组, 安全性与安慰剂组相似。Cerebrolysin 是一种有神经营养和神经保护作用的药物, 国外随机双盲安慰剂对照试验提示其安全并改善预后。吡拉西坦的临床试验结果不一致, 目前尚无最后结论。

推荐意见: 神经保护剂的疗效与安全性尚需开展更多高质量临床试验进一步证实 (Ⅰ级推荐, B 级证据)。

6.3.3 其他疗法 ①丁基苯酞: 是近年国内开发的Ⅰ类新药。几项评价急性脑梗死患者口服丁基苯酞的多中心随机、双盲、安慰剂对照试验显示: 丁基苯酞治疗组神经功能缺损和生活能力评分均较安慰剂对照组显著改善, 安全性好。②人尿激肽原酶 (尤瑞克林) 是近年国内开发的另一个Ⅰ类新药。评价急性脑梗死患者静脉使用人尿激肽原酶的多中心随机、双盲、安慰剂对照试验显示: 尤瑞克林治疗组的功能结局较安慰剂组明显改善并安全。③高压氧和亚低温的疗效和安全性还需开展高质量的 RCT 证实。

6.3.4 中医中药

6.3.4.1 中成药 中成药在我国广泛用于治疗缺血性脑卒中已有多年的。1 项系统评价共纳入 191 项临床试验, 涉及 21 种中成药共 189 项临床试验 (19 180 例患者) 的 Meta 分析显示其能改善神经功能缺损, 值得进一步开展高质量研究予以证实。

6.3.4.2 针刺 目前已发表较多关于针刺治疗脑卒中疗效的临床试验, 但研究质量参差不齐, 结果不一致。Cochrane 系统评价共纳入 14 项 RCT (共 1208 例患者), Meta 分析显示, 与对照组相比, 针刺组随访期末的死亡或残疾人数降低, 差异达统计学意义的临界值 ($P = 0.05$), 神经功能缺损评分显著改善。但针刺与假针刺进行比较的试验未能重复以上效果。

推荐意见: 中成药和针刺治疗急性脑梗死的疗效尚需更多高质量 RCT 进一步证实。建议根据具体情况结合患者意愿决定是否选用针刺 (Ⅱ级推荐, B 级证据) 或中成药治疗 (Ⅲ级推荐, C 级证据)。

6.4 急性期并发症的处理

6.4.1 脑水肿与颅内压增高 严重脑水肿和颅内压增高是急性重症脑梗死的常见并发症, 是死亡的主要原因之一。

推荐意见: ①卧床, 避免和处理引起颅内压增高的因素, 如头颈部过度扭曲、激动、用力、发热、癫痫、呼吸道不通畅、咳嗽、便秘等 (Ⅰ级推荐)。②可使用甘露醇静脉滴注 (Ⅰ级推荐, C 级证据); 必要时也可用甘油果糖或呋塞米等 (Ⅱ级推荐, B 级证据)。③对于发病 48 小时内, 60 岁以下的恶性大脑中动脉梗死伴严重颅内压增高、内科治疗不满意且无禁忌证者, 可请脑外科会诊考虑是否行减压术。

(I 级推荐, A 级证据)。④对压迫脑干的大面积脑梗死患者可请脑外科会诊协助处理(II 级推荐, C 级证据)。

6 4 2 出血转化 脑梗死出血转化发生率为 8.5% ~ 30%, 其中有症状的为 1.5% ~ 5%。心源性脑栓塞、大面积脑梗死、占位效应、早期低密度征、年龄大于 70 岁、应用抗栓药物(尤其是抗凝药物)或溶栓药物等会增加出血转化的风险。

研究显示无症状性出血转化的预后与无出血转化相比差异并无统计学意义, 目前尚缺乏对其处理的研究证据; 也缺乏症状性出血转化后怎样处理和何时重新使用抗栓药物(抗凝和抗血小板)的高质量研究证据。目前对无症状性出血转化者尚无特殊治疗建议。

推荐意见: ①症状性出血转化: 停用抗栓治疗等致出血药物(I 级推荐, C 级证据); 与抗凝和溶栓相关的出血处理参见脑出血指南。②何时开始抗凝和抗血小板治疗: 对需要抗栓治疗的患者, 可于出血转化病情稳定后 7 ~ 10 天开始抗栓治疗; 对于再发血栓风险相对较低或全身情况较差者, 可用抗血小板药物代替华法林。

6 4 3 癫痫 缺血性脑卒中后癫痫的早期发生率为 2% ~ 33%, 晚期发生率为 3% ~ 67%。目前缺乏脑卒中后是否需预防性使用抗癫痫药或治疗脑卒中后癫痫的证据。

推荐意见: ①不推荐预防性应用抗癫痫药物(IV 级推荐, D 级证据)。②孤立发作 1 次或急性期痫性发作控制后, 不建议长期使用抗癫痫药物(IV 级推荐, D 级证据)。③脑卒中后 2 ~ 3 个月再发的癫痫, 建议按癫痫常规治疗, 即进行长期药物治疗(I 级推荐)。④脑卒中后癫痫持续状态, 建议按癫痫持续状态治疗原则处理(I 级推荐)。

6 4 4 吞咽困难 约 50% 的脑卒中患者入院时存在吞咽困难, 3 个月时降为 15% 左右。为防治脑卒中后肺炎与营养不良, 应重视吞咽困难的评估与处理。

推荐意见①建议于患者进食前采用饮水试验进行吞咽功能评估(II 级推荐, B 级证据)。②吞咽困难短期内不能恢复者早期可插鼻胃管进食(II 级推荐, B 级证据), 吞咽困难长期不能恢复者可行 PEG 进食(II 级推荐, C 级证据)。

6 4 5 肺炎 约 5.6% 脑卒中患者合并肺炎, 误吸是主要原因。意识障碍、吞咽困难是导致误吸的主要危险因素, 其他包括呕吐、不活动等。肺炎是脑卒中

患者死亡的主要原因之一, 15% ~ 25% 脑卒中患者死于细菌性肺炎。

推荐意见: ①早期评估和处理吞咽困难和误吸问题, 对意识障碍患者应特别注意预防肺炎(I 级推荐, C 级证据)。②疑有肺炎的发热患者应给予抗生素治疗, 但不推荐预防性使用抗生素(II 级推荐, B 级证据)。

6 4 6 排尿障碍与尿路感染 排尿障碍在脑卒中早期很常见, 主要包括尿失禁与尿潴留。住院期间 40% ~ 60% 中重度脑卒中患者发生尿失禁, 29% 发生尿潴留。尿路感染主要继发于因尿失禁或尿潴留留置导尿管的患者, 约 5% 出现败血症, 与脑卒中预后不良有关。

推荐意见: ①建议对排尿障碍进行早期评估和康复治疗, 记录排尿日记(II 级推荐, B 级证据)。②尿失禁者应尽量避免留置尿管, 可定时使用便盆或便壶, 白天每 2 小时 1 次, 晚上每 4 小时 1 次(I 级推荐, C 级证据)。③尿潴留者应测定膀胱残余尿, 排尿时可在耻骨上施压加强排尿。必要时可间歇性导尿或留置导尿(IV 级推荐, D 级证据)。④有尿路感染者应给予抗生素治疗, 但不推荐预防性使用抗生素(I 级推荐)。

6 4 7 深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞 DVT 的危险因素包括静脉血流淤滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态。瘫痪重、年老及心房颤动者发生 DVT 的比例更高, 症状性 DVT 发生率为 2%。DVT 最重要的并发症为肺栓塞。根据相关研究建议按如下意见处理。

推荐意见: ①鼓励患者尽早活动、抬高下肢; 尽量避免下肢(尤其是瘫痪侧)静脉输液(I 级推荐)。②对于发生 DVT 及肺栓塞高风险且无禁忌者, 可给予低分子肝素或普通肝素, 有抗凝禁忌者给予阿司匹林治疗(I 级推荐, A 级证据)。③可联合加压治疗(长筒袜或交替式压迫装置)和药物预防 DVT, 不推荐常规单独使用加压治疗; 但对有抗凝禁忌的缺血性脑卒中患者, 推荐单独应用加压治疗预防 DVT 和肺栓塞(I 级推荐, A 级证据)。④对于无抗凝和溶栓禁忌的 DVT 或肺栓塞患者, 首先建议肝素抗凝治疗, 症状无缓解的近端 DVT 或肺栓塞患者可给予溶栓治疗(IV 级推荐, D 级证据)。

参考文献: 略

[本文转载自《中华神经科杂志》2010 43(2)]

收稿日期: 2010-12-22