

高危非致残性脑血管病 ——强化治疗的新方向

王伊龙, 贾茜, 王拥军

首都医科大学附属北京天坛医院神经内科, 北京 100050

摘要 脑血管病是中国居民死亡率最高的疾病,同时也是引起成人致残的最主要原因之一,其中高危非致残性脑血管病以其临床最常见、病情早期不稳定、复发风险高、及时治疗获益大等特点,近年来逐渐受到广泛关注。本项目组10余年来一直致力于寻找脑血管病的最佳干预人群、创新优化抗栓治疗方案、探寻个体化治疗新方法等,本文结合项目组取得的一系列研究结果,从高危非致残性脑血管病的早期高效识别、有效强化治疗新方案、个体化精准治疗新策略3方面内容对该类型脑血管病进行综述。

关键词 脑血管事件;治疗;抗栓治疗

脑血管病具有高复发、高致残和高死亡的“三高”特点,全世界每6人中就有1人在一生中会罹患脑血管病,而中国是脑血管疾病负担最重的国家之一(图1)^[1]。脑血管病的临床过程呈阶梯式发展,正常人群经过脑血管事件打击可形成非致残或致残性脑血管病,严重时可导致死亡。因致残性脑血管病发生时症状重,既往的研究主要集中于此。但即使早期治疗,患者仍有50%以上死亡或产生严重残疾。而非致残性脑血管病的既往研究少,但此类病人中有近1/5会因为复发而导致终身致残,但对这些病人来说,若及时治疗,大部分可恢复正常。因此,非致残性脑血管病成为脑血管病防控的最后一道防线。本研究团队通过9.8万全国代表性抽样人群和4.7万脑血管病队列研究发现,中国非致残性脑血管病非常常见,患病人群近2400万,远超过致残性脑血管病^[2];这类患者最易被忽视,医生诊断率仅为美国的1/6;这类疾病最易复发,其早期复发率是致残性脑血管病的4倍。基于上述“最常见、最易被忽视、最易复发”的“三最”特点,建立非致残性脑血管病的防控体系,实现针对这些高危患者的防控关键技术突破,成为中国脑血管病领域亟待解决的临床问题和科学瓶颈。

针对这一瓶颈,国内外的研究鲜有突破,主要问题在于:易复发的高危患者缺乏有效识别工具,如何高效识别该类患者是脑血管病临床和研究者面临的难题一;非致残性脑血管

病现有防治手段十分有限,国际探索性强化抗栓治疗虽能降低复发风险,但因显著增加出血而抵消了获益,如何找到既防治复发、又不增加出血风险的治疗措施是面临的难题二;非致残性脑血管病的复发进展是遗传、环境等多因素作用的结果,如何针对这些因素开展精准治疗是面临的难题三。

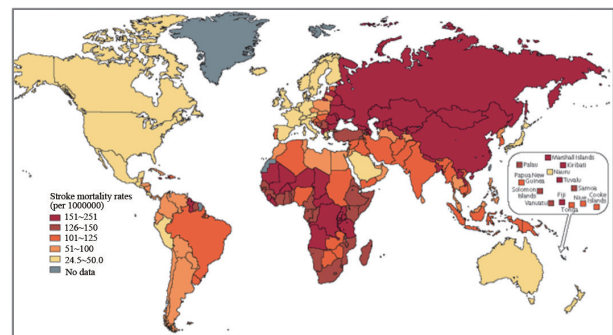


图1 调整年龄、性别后的死亡率

1 高危非致残性脑血管病的高效识别

非致残性脑血管病包括短暂性脑缺血发作和轻型卒中(美国国立卫生研究院卒中量表NIHSS \leq 3分)。本项目组进行大规模流行病学调查数据显示,中国短暂性脑缺血发作患病人群中78%为高危不稳定状态,这些患者易复发或进展

收稿日期:2016-12-01;修回日期:2017-02-01

基金项目:国家科技支撑计划项目(2011BAI08B02);国家重点研发计划项目(2016YFC0901000)

作者简介:王伊龙,主任医师,研究方向为脑血管病,电子信箱:yilong528@aliyun.com;王拥军(通信作者),主任医师,研究方向为脑血管病,电子信箱:yongjunwang111@aliyun.com

引用格式:王伊龙, 贾茜, 王拥军. 高危非致残性脑血管病——强化治疗的新方向[J]. 科技导报, 2017, 35(4): 31-35; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.04.004

为致残性脑血管病; 对全国 130 余家代表性医疗机构进行大规模脑血管病登记研究显示, 轻型卒中早期复发或进展为致残性脑血管病比例高达 10%, 属高危状态。项目组将上述易复发高危患者独立出来, 形成高危非致残性脑血管病概念。

在数量庞大的非致残性脑血管病患者中, 如何高效地识别出易复发的高危患者, 是脑血管病临床和研究者面临的重要难题。本团队将 14 种生物标记物在已建立的大样本人群中反复验证, 首次发现当血清中 sCD40L 水平升高, 则非致残性脑血管病短期内复发风险将增加 1.5 倍, 而若 sCD40L 和 hs-CRP 同时升高, 则其复发风险将升高至 1.8 倍^[3]; 还发现血 Lp-PLA2 活性每升高 30 nmol/(min·mL), 其短期内复发或进展风险将增加 1.1 倍^[4]; 由此, 找到了非致残性脑血管病复发风险预测与危险分层评估的重要标记物。

对颅内动脉狭窄、颈动脉易损斑块、皮层下单发梗死、白质疏松与微出血等 10 种影像标记物进行研究, 发现颅内动脉狭窄是脑血管病复发的重要危险因素, 并通过系列颅内动脉狭窄登记研究证实中国脑血管病患者合并颅内动脉狭窄比例更高(为 46.6%, 显著高于颅外动脉狭窄的 14.0%), 具有不同于欧美人群的特色; 动脉狭窄程度越高, 1 年内复发风险越高; 而伴有颅内动脉狭窄的非致残性脑血管病患者短期复发风险是不伴狭窄患者的 2.3 倍, 成为预测非致残性脑血管病高危复发风险的又一重要影像标记^[5]。

将 12 种能够识别和预测脑血管病复发风险的模型在大样本数据库进行验证, 结果发现 ABCD2、ABCD2-I、ESRS 和 SPI-II 这 4 种模型能够较好预测中国人群的非致残性脑血管病复发风险和长期不良结局, 特别是评分 ABCD2 \geq 4 是重要的高风险分层界值。

基于上述研究结果, 本团队建立了一整套非致残性脑血管病高危复发风险评估体系, 明确其高危状态, 首次提出高危非致残性脑血管病(HR-NICE)概念并将其作为一个整体人群进行评价和干预, 获得国际认可, 同时通过香山科学会议的“香山宣言”将上述高危人群的防治写入国家防控战略建议。《Stroke》杂志发表评论, 指出本概念的提出吹响了“集结号”, 它让全世界的目光都聚焦于这个特殊人群。随后美国、加拿大、德国等启动了针对这一人群的干预研究, 由此引领了国际脑血管病研究的新热潮。而最新发表在《The New England Journal of Medicine》的登记研究证实了该高危预警体系的准确性^[6]。

2 高危非致残性脑血管病的强化抗血小板治疗新策略

阿司匹林是循证指南推荐的唯一有效的早期抗血小板药物, 但其单独应用疗效有限, 即便早期应用, 脑血管病复发率仍高达 10%~20%。尽管国际上开展了系列大型的双重抗血小板(“双抗”)临床研究, 但均以出血风险大于获益而失败, 因而“双抗”治疗被国际循证医学指南认为是脑血管病复发防治领域的“禁区”。

本团队对国际已发表的所有联合抗栓治疗相关研究的近 9 万例样本进行分析, 建立回归模型、数据拟合并汇总分析, 发现: 将干预时机提前到发病后的 24 h 内, 可覆盖高复发风险时段, 干预效果可能更好; ABCD2 \geq 4 分这一人群复发率高、出血率低, 是强化治疗的适宜人群; 在治疗技术方面, 联合应用的阿司匹林最佳有效安全剂量为 75 mg, 短程应用不增加出血。设计、实施、优化了“氯吡格雷治疗急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究”(clopidogrel high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events, CHANCE), 这是一项多中心、随机、双盲、平行对照临床研究, 在全国 114 家分中心共入组 5170 例患者, 比较了在发病 24 h 内启动中低剂量阿司匹林联合氯吡格雷($n=2584$ 例)应用 21 天后改为单用氯吡格雷, 与发病后 24 h 内单独使用阿司匹林($n=2586$ 例)治疗急性非致残性脑血管病高危人群的安全性及有效性。结果证明, 阿司匹林联合氯吡格雷“双抗”治疗高危非致残性脑血管病优于单用阿司匹林, 使其发展为致残、致死性脑血管病的风险相对降低了 32%, 且不增加出血风险, 图 2 中给出了随时间推移, 两组未发生卒中复发的例数。

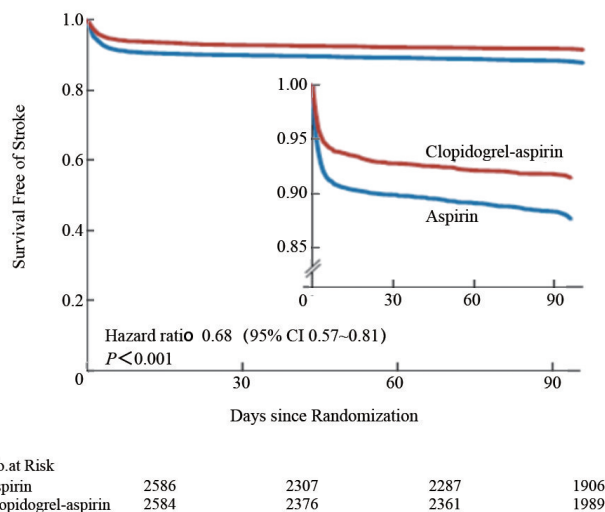


图 2 优化的双抗治疗与单用阿司匹林治疗与卒中复发风险

与国际同类研究相比, 该研究突破了“双抗”治疗“禁区”, 在其他研究失败的地方取得了成功。该研究结果于 2013 年在《The New England Journal of Medicine》公开发表^[7]。被美国权威专著《Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management》以及 AHA/ASA 2014 年《缺血性脑血管病二级预防指南》等各国更新的循证医学指南所采纳, 通过改写各国指南和权威专著而改变了国际临床实践。

该研究的“双抗”治疗为早期、短程应用, 21 天后即停用氯吡格雷而单用阿司匹林。针对临床担忧的氯吡格雷停用后的“反跳现象”, 项目组对所有纳入研究患者进行了严密的长周期随访, 发现优化的“双抗”治疗方案在停药后并没有出现传统认为的“反跳现象”, 仍可保持临床远期净获益长达 1 年(图 3)^[8]。

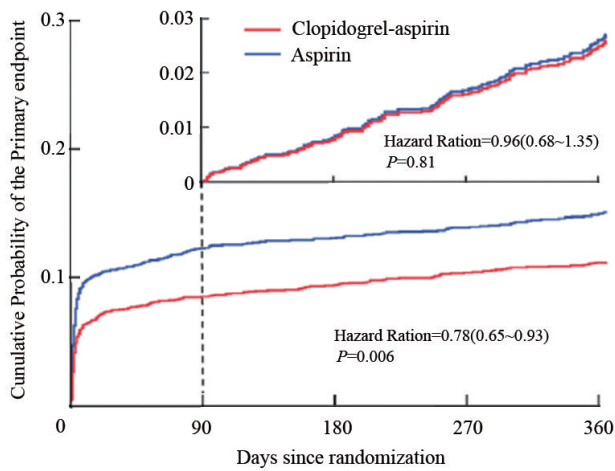


图3 未出现停药后反跳即卒中复发反弹现象

深入研究还发现,上述“双抗”治疗新技术不仅可显著降低高危非致残性脑血管病患者短期内复发率,还能够使该类患者发病90天的残疾程度显著降低,其相对降低幅度高达31%,从而显著改善患者生活质量^[9]。

为明确上述“双抗”治疗新技术是否还能扩大时间窗、扩大人种从而使更多患者受益,项目组将该研究与国际已发表相关试验进行系统研究和荟萃分析,发现将治疗时间窗从目前的24 h扩大至3天、治疗人群从亚裔人种扩大至西方人种,该研究所提出的“双抗”治疗新技术仍能显示良好的降低脑

血管事件复发的风险,为未来相关研究提供了理论依据和数据支撑。

3 基于药物基因组学、蛋白组学的高危非致残性脑血管病精准治疗新进展

尽管优化的“双联抗血小板”治疗方案可使高危非致残性脑血管病患者复发风险降低32%,但实践中仍有约8.2%的患者发生早期复发,这些患者缺乏有效的精准治疗策略。

研究者通过最大样本的脑血管病药物基因组学研究发现,中国人群的氯吡格雷代谢基因显著不同于西方人种,当CYP2C19基因表现为正常代谢时,接受CHANCE方案治疗,获益可在普通人群基础之上额外增加20%。来自中国73家医疗机构的2933例随机入组CHANCE试验的轻型卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)患者,被随机化分组为氯吡格雷联合阿司匹林(CHANCE方案)组和单用阿司匹林组,项目组全面分析了这些患者CYP2C19三个主要等位基因位点(*2,*3,*17),发现其中1207例患者(41.2%)未携带CYP2C19功能缺陷基因,即基因代谢型正常,另外1726例患者(58.8%)携带了功能缺陷等位基因(*2,*3),即中间代谢型或慢代谢型。最为重要的是,项目组发现氯吡格雷联合阿司匹林抗栓治疗,仅在基因代谢型正常的患者中能显著降低卒中复发风险(hazardratio[HR],0.51[95% CI,0.35~0.75]),而在中间代谢型或慢代谢型患者中,联合抗栓与单用阿司匹林相比,预防卒中复发的优势消失(HR,0.93[95% CI,0.69~1.26])(图4)。

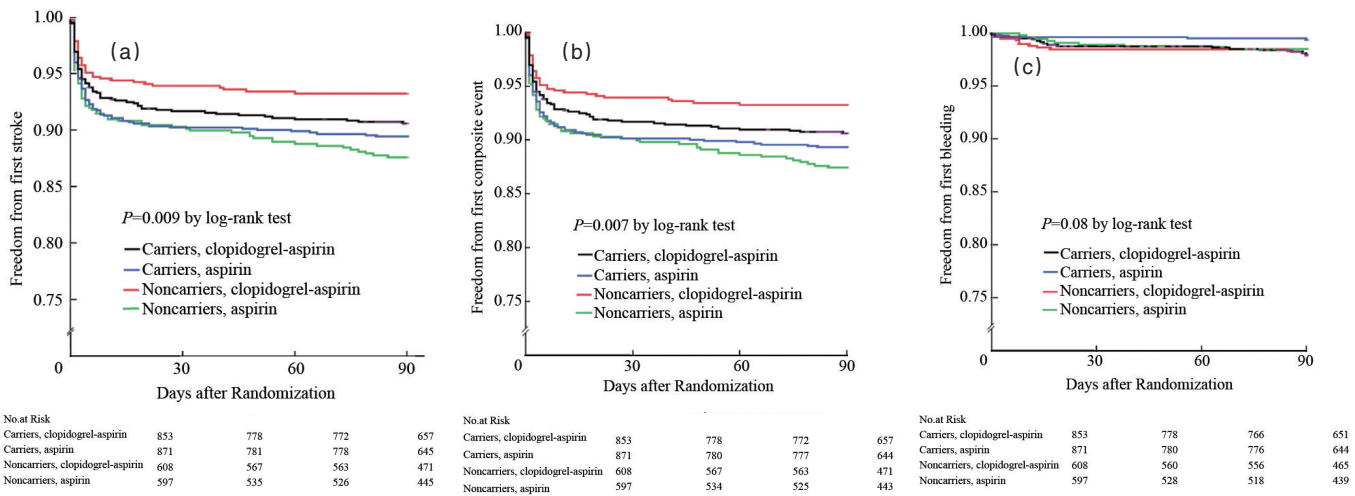


图4 不同功能缺陷等位基因携带状态与累积新发卒中风险

项目组在研究中首次发现中国患者人群中携带CYP2C19功能缺陷基因的比例高达58.8%,明显高于西方人群,其临床意义在于中国高危脑血管病患者,尤其准备启动氯吡格雷联合阿司匹林抗栓的患者,应重视CYP2C19基因型检测,未携带功能缺陷等位基因者(正常代谢型)是联合抗栓

治疗的最佳获益人群^[10]。

进一步系统地回顾和meta分析,纳入了来自15项研究共4762例卒中或TIA患者,这些患者均接受了氯吡格雷治疗。研究发现,携带CYP2C19功能缺陷等位基因(*2,*3,*8)的患者,与未携带者相比卒中风险显著升高(12.0%对5.8%;RR,

1.92, 95%CI, 1.57~2.35; $P < 0.001$)。携带功能缺失基因的患者发生不良血管事件风险也显著高于未携带者(13.7%对9.4%; RR, 1.51, 95%CI, 1.10~2.06; $P = 0.01$), 而两组出血风险相似(2.4%对3.1%; RR, 0.89, 95%CI, 0.58~1.35; $P = 0.59$)。由此确证在接受氯吡格雷治疗的缺血性卒中或TIA患者中, 携带CYP2C19功能缺陷等位基因的患者与未携带者相比, 卒中复发风险及不良血管事件风险均显著增加。

研究者开展药物蛋白质组学研究, 发现血清糖化白蛋白(GA)水平是影响高危非致残患者“双抗”治疗效果的重要标记物, 该标记物水平正常时“双抗”治疗获益可额外增加28%, 由此导致脑血管事件复发风险显著降低。3044例连续入组的轻型卒中或TIA患者, 根据基线血清糖化白蛋白水平分为2组, 界点值是15.5%, 主要结局是发病90天卒中复发。研究发现, 在GA水平较低组, 氯吡格雷联合阿司匹林“双抗”治疗组患者卒中复发率是5.5%, 而在单用阿司匹林组是12.7%(HR 0.40; 95%CI, 0.26~0.61; $P < 0.001$)。另外, 在GA水平升高组, “双抗”治疗组患者卒中复发率是9.2%, 单用阿司匹林组是11.4%(HR 0.79; 95%CI, 0.60~1.05; $P = 0.103$)。因此发现了首个可预测治疗效果的蛋白标记物GA^[11]。

针对慢性肾功能不全亚组开展研究发现, 肾小球滤过率对联合抗栓的高危患者安全性和有效性的重要影响: 在肾功能正常和轻度慢性肾病(CKD)患者中, 联合抗栓治疗可使新发卒中显著减少23%~40%, 而在中度CKD患者中氯吡格雷有效性消失。在肾功能不全的脑血管病高危患者中应用氯吡格雷联合阿司匹林抗栓的安全性和有效性尚不明确。周亦伦等^[12]利用CHANCE研究人群分析了肾功能下降对“联合抗栓”结局的影响, 发现在肾功能正常的脑卒中人群中, 氯吡格雷联合阿司匹林抗栓能显著降低卒中复发风险(HR, 0.77; 95%CI, 0.60~0.98; $P = 0.02$), 在轻度慢性肾病患者中, 联合抗栓也显示出明显优势(HR, 0.60; 95%CI, 0.45~0.79; $P < 0.01$), 而在中度慢性肾病患者, 联合抗栓的优势消失(HR, 1.00; 95%CI, 0.43~2.35; $P = 0.99$)。在不同肾功能状态患者中治疗带来的出血事件的风险无差异。研究结果明确提出肾功能正常和轻度慢性肾病患者均能够从“双抗”治疗中获益。这也为准确找到联合抗栓治疗最大获益者提供了循证依据^[12]。

4 结论与展望

近年来, 高危非致残性脑血管病从概念的提出、高危预警体系的建立, 到优化的联合抗血小板新技术的突破, 再到个体化精准治疗新策略的建立, 引领了国际研究热潮, 此后, 美国、加拿大、德国等国家也沿用此概念, 并陆续开展了多项

针对高危非致残性脑血管病患者的临床试验。这些临床研究为HR-NICE的规范治疗提供了高级别循证医学证据, 更新和改写了中国、美国、加拿大等多国临床指南, 使优化的双抗治疗方案以及基于药物基因组学、蛋白质组学的个体化治疗策略得以惠及全球高危脑血管病患者, 有效遏制了高危脑血管病复发。基于药物基因组学、蛋白质组学、影像学等个体化精准诊疗策略的深入研究, 将是该领域未来发展的新方向。

参考文献(References)

- [1] Johnston S C, Mendis S, Mathers C D. Global variation in stroke burden and mortality: Estimates from monitoring, surveillance, and modeling[J]. *Lancet Neurology*, 2009, 8(4): 345-354.
- [2] Wang Y, Zhao X, Jiang Y, et al. Prevalence, knowledge, and treatment of transient ischemic attacks in china[J]. *Neurology*, 2015, 84(23): 2354-2361.
- [3] Li J, Wang Y, Lin J, et al. Soluble CD40L is a useful marker to predict future strokes in patients with minor stroke and transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2015: strokeaha.115.008685.
- [4] Lin J, Zheng H, Cucchiara B L, et al. Association of lp-pla2-a and early recurrence of vascular events after tia and minor stroke[J]. *Neurology*, 2015, 85(18): 1585-1591.
- [5] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: The chinese intracranial atherosclerosis (cicas) study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 663-669.
- [6] Amarenco P, Lavallée P C, Labreuche J. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374(16): 1533-1542.
- [7] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 369: 11-19.
- [8] Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: One-year outcomes [J]. *Circulation*, 2015, 132: 40-46.
- [9] Wang X, Zhao X, Johnston S C, et al. Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in tia or minor stroke: Chance substudy[J]. *Neurology*, 2015, 85(7): 573-579.
- [10] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 70-78.
- [11] Li J, Wang Y, Wang D, et al. Glycated albumin predicts the effect of dual and single antiplatelet therapy on recurrent stroke[J]. *Neurology*, 2015, 84(13): 1330-1336.
- [12] Zhou Y, Pan Y, Wu Y, et al. Effect of estimated glomerular filtration rate decline on the efficacy and safety of clopidogrel with aspirin in minor stroke or transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2016, 47(11): 2791-2796.

High-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events (HR-NICE): A new target for aggressive treatment

WANG Yilong, JIA Qian, WANG Yongjun

Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract The cerebrovascular disease is the most common cause for death or adult disability among Chinese population. The High-Risk Non-Disabling Ischemic Cerebrovascular Events (HR-NICE) are very common, and they are unstable in early phases, with good prognosis after effective treatment. In recent years, the HR-NICE has gradually attracted worldwide attentions. Our work has focused on the patients with the highest stroke risk, the most effective antithrombotic therapy, and the most appropriate individualized treatment for more than 10 years. In this paper, we review the early recognition, the diagnosis and the treatment of the HR-NICE.

Keywords cerebrovascular event; treatment; anti-thrombotic agent

(责任编辑 田恬)