

急性缺血性中风证候要素演变规律与 ASPECTS 影像特征的相关性研究

赖新星¹ 康利高阁¹ 刘 强² 张 华¹ 曹克刚¹ 高 颖¹

(1 北京中医药大学东直门医院脑病科,北京,100700; 2 世界中医药学会联合会临床循证研究指导中心,北京,100101)

摘要 目的:探讨急性缺血性中风证候要素演变规律,并分析头颅影像学特征与证候演变的相关性。方法:从多中心、前瞻性、随机对照临床研究数据库中,选取 120 例符合纳入标准的发病 24 h 以内急性缺血性中风病例,通过 ASPECTS 评分方法对头颅磁共振图像进行评估,采用多因素 Logistic 回归分析方法,探索基于 ASPECTS 影像学特征与证候要素演变的相关性。结果:脑缺血损伤主要累及 ASPECTS 区域中的额顶叶皮层 M5(55.0%),内囊(40.9%)和豆状核(30.8%);与发病 7 d 内证候演变有显著相关性的部位包括尾状核、内囊,以及岛叶、M1、M5、M6 等皮层结构($P < 0.05$)。结论:基于 ASPECTS 的影像特征是影响中风病证候演变的重要因素。

关键词 急性缺血性中风;证候要素;演变规律;ASPECTS;缺血区域;相关性

Correlation Study on Evolution of TCM Syndrome Elements and ASPECTS-based Ischemic Characteristic in Patients with Acute Ischemic Stroke

Lai Xinxing¹, Kang Ligaoge¹, Liu Qiang², Zhang Hua¹, Cao Kegang¹, Gao Ying¹

(1 Department of Encephalopathy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Guidance Center for Clinical Evidence-based research, the World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China)

Abstract Objective: To investigate the evolvement rules of TCM syndrome elements, and to analyze the correlations between neuroimaging characteristic and evolution of TCM syndrome elements. **Methods:** of acute ischemic stroke was used. A total of 120 patients attacked by acute ischemic stroke within 24 hour were selected from a polycentric and prospective randomized controlled trials database in this study. Magnetic resonance images were assessed via Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) method. The correlations between neuroimaging characteristic and evolution of TCM syndrome elements were analyzed according to Logistic analysis. **Results:** The main ischemic regions of ASPECTS included M5 (55.0%), internal capsule (40.9%), lenticular nucleus (30.8%). Caudate, internal capsule, insular ribbon, as well as cortex of M1, M5 and M6 ($P < 0.05$) were significantly correlated to evolution of TCM syndrome elements within a week of the Stroke attack. **Conclusion:** ASPECTS-based neuroimaging characteristic is an important factor for evolution of TCM syndrome elements.

Key Words Acute ischemic stroke; TCM syndrome element; Evolvement rules; ASPECTS; Ischemic region; Correlation

中图分类号:R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.005

证候要素是“病证结合”模式下研究中医证候与疾病关系的重要切入点^[1],而证候要素的演变又体现了证候“动态时空”的特点,深入分析证候演变与疾病的内在关系具有重要的理论与临床意义^[2]。二者的内在关系,除了证候要素演变与疾病预后的关系,还包括与疾病特征的关系,如临床特征、实验室检查、影像学特征等,上述特征均可能与证候要素的演变存在重要的联系。本研究拟从头颅影像学的角度,采用标准化的 Alberta 卒中项目

早期 CT 评分 (ASPECTS) 量表^[3],评估急性缺血性中风的影像学特征,并探索 ASPECTS 影像特征与急性缺血性中风 7 d 内证候要素演变的内在关系,为进一步阐释中风病证候要素演变的内在机制提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的数据来源于国家科技支撑计划项目—缺血性中风“病证结合”早期干预方案的临床评价研究,所有病例均为 2014 年 12 月至

基金项目:国家科技支撑计划项目(2014BAI10B05)——缺血性中风“病证结合”早期干预方案的临床评价研究

作者简介:赖新星(1987.12—),男,博士研究生,研究方向:中医药防治中风,E-mail:new-star@163.com

通信作者:高颖(1963.02—),女,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管病及中医证候学与疗效评价标准,E-mail:gaoying973@126.com

2017年3月期间入组的多中心、前瞻性、随机对照研究病例,由北京中医药大学东直门医院、首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、河南省中医院、广东省中医院等全国30家多中心单位共同完成病例入组与信息采集,从数据库中选取所有基线头颅磁共振(MRI)与临床资料完整的病例,共纳入120例急性缺血性中风患者,其中男74例(61.7%),女46例(38.3%),平均年龄(62.26±10.09)岁,最小年龄35岁,最大年龄80岁。

1.2 诊断标准 参考中华医学会神经病学分会发布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4],主要内容如下:1)急性起病;2)局灶性神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;3)排除非血管性脑部病变;4)脑CT或MRI排除脑出血。

1.3 纳入标准 1)经CT或MRI诊断符合西医急性缺血性脑卒中诊断;2)5分≤NIHSS分值≤20分;3)发病在24h以内;4)35岁≤年龄≤80岁;5)患者或法定代理人知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)已接受或拟进行溶栓治疗的患者;2)存在后循环梗死者;3)经检查证实由脑肿瘤、脑外伤、血液病等引起的卒中患者;4)有卒中病史且遗留后遗症严重影响结局测评者,即本次卒中发病前改良Rankin量表得分≥2;5)合并有其他影响肢体活动功能的疾病,治疗前合并有跛行、骨关节炎、类风湿性关节炎、痛风性关节炎等引起的肢体功能障碍影响神经功能检查者;6)合并严重肝、肾功能不全者(备注:肝功能不全是指ALT或AST值大于2倍正常上限;肾功能不全是指血肌酐值大于2倍正常上限);7)患有其他威胁生命的严重疾病,预期生存时间小于3个月者;8)研究者认为可能限制神经功能评价或影响患者随访的其他疾病或精神病;9)妊娠或哺乳期妇女;10)正在参加其他药物临床试验者。

1.5 证候要素评价方法与时点 受试者入组后,由统一培训合格的研究者分别于发病24h内(基线)、发病48h、第7天、第10天进行评价与信息采集,中医证候采用《急性缺血性中风证候要素诊断量表》进行判别,包括内风、内火、痰湿、血瘀、气虚、阴虚6个证候要素^[5-6]。

1.6 证候演变的分类 本研究主要对发病7d内的证候演变规律进行分析,根据每种证候要素的变化情况,分为4类演变方式:1)证候持续不变:基线

与第7天的证候要素均成立;2)证候出现:基线证候要素不成立,第7天证候成立;3)证候消失:基线证候要素成立,第7天证候不成立;4)证候持续不成立:基线与第7天的证候要素均不成立;6种证候要素均分别采用上述方法进行分类。

1.7 影像资料评估方法 头颅MRI资料使用Ag-nosco DICOM Viewer 2.4 影像软件进行判读,根据ASPECTS的评分方法,对所有DWI资料进行评分。ASPECTS评分系统由前循环大脑中动脉(MCA)供血的10个解剖区域构成,包括4个皮质下结构:尾状核(C)、豆状核(L)、内囊(IC)、岛叶(I)和6个在MCA供血区的皮层结构(M1、M2、M3、M4、M5、M6)。ASPECTS评分系统的初始总分为10分,若在某个ASPECTS区域的DWI图像上发现高信号影,则总分10分减少1分,对所有10个区域进行评估,得出最终ASPECTS得分^[3]。

1.8 质量控制 为确保ASPECTS影像评价的质量,由2名经过统一培训的神经内科专业研究生(赖新星,康利高阁)根据ASPECTS评分标准操作规程(SOP),分别对所有120例病例的基线MRI图像单独进行评价。若出现2者评估不一致的情况,则根据原始影像资料对评分结果进行协商,不能达成一致意见或存在其他疑问,则与神经影像学专家(张华)进行讨论,确定最终的评分,从而保证ASPECTS评分的准确性与一致性。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0软件包进行统计分析,缺血性中风证候要素演变特征采用描述性分析方法,分析发病7d内6个证候要素4种演变方式的比率;证候演变与ASPECTS缺血区域的关系采用多因素Logistic回归分析方法,以证候要素演变为因变量,10个ASPECTS缺血损伤区域为自变量,采用Logistic回归逐步前进法,引入界值 $\alpha < 0.05$,剔除界值 $\alpha > 0.10$,分析证候要素演变与ASPECTS缺血区域的关系。

2 结果

2.1 急性缺血性中风证候要素演变规律 发病7d内的证候要素变化最为显著的是内风证,71.4%患者第7天内风证消失,而其余5个证候要素消失的比率均不超过12%;痰湿证、血瘀证则一直维持较高水平,2者在7d内证候持续成立的比例分别达55.5%和38.3%;内火证、气虚证、阴虚证在7d内表现不显著,证候持续不成立的比例分别为61.9%、70.7%、73.5%;证候要素演变的情况详见表1。

表1 发病7 d内各证候要素演变规律[例(%)]

演变类型	发病7 d内各证候要素演变规律					
	内风	内火	痰湿	血瘀	气虚	阴虚
持续成立	34(28.6%)	28(24.8%)	66(55.5%)	44(38.3%)	18(15.5%)	26(22.2%)
持续不成立	0(0.0%)	70(61.9%)	37(31.1%)	68(59.1%)	82(70.7%)	86(73.5%)
证候出现	0(0.0%)	2(1.8%)	2(1.7%)	0(0.0%)	5(4.3%)	0(0.0%)
证候消失	85(71.4%)	13(11.5%)	14(11.8%)	3(2.6%)	11(9.5%)	5(4.3%)

2.2 基于磁共振弥散加权成像 DWI-ASPECTS 缺血区域分布特征 ASPECTS 评分系统涵盖了前循环大脑中动脉的10个供血区,包括岛叶、尾状核、豆状核、内囊,及额顶叶的6个皮层区域M1~M6;通过分析ASPECTS各区域缺血损伤的分布特征可知,超过半数的患者缺血损伤累及额顶叶皮层M5(55.0%),超过1/3的患者累及内囊(40.9%)和豆状核(30.8%),其他7个区域的发生率相对较低,均不超过20%。总体来看,基底节与额顶叶皮层是缺血损伤发生率最高的区域。见图1。

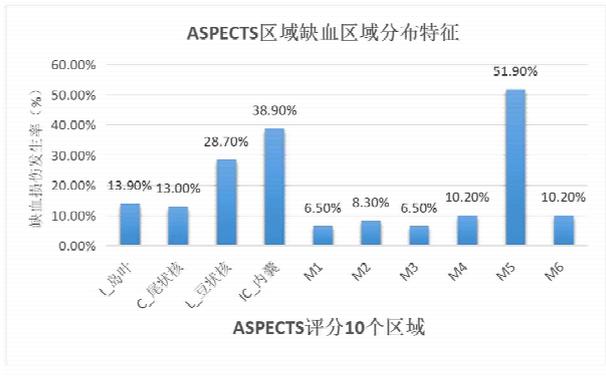


图1 ASPECTS 区域缺血损伤分布特征

2.3 急性缺血性中风证候要素演变与 ASPECTS 缺血区域的相关性 根据多因素 Logistic 回归分析发现,ASPECTS 缺血区域与7 d内证候演变有显著相关的部位包括尾状核、内囊,以及岛叶、M1、M5、M6等皮层结构。其中,尾状核主要与内火证和血瘀证的演变相关,内囊主要与血瘀证的演变相关,岛叶主要与气虚证的演变相关,额叶皮层M1部位主要影响气虚证演变,顶叶皮层M5部位主要影响内风证与气虚证的演变,而顶叶皮层M6则主要影响阴虚证的演变。见表2。

3 讨论

本研究通过对120例发病24 h以内急性缺血性中风证候要素演变规律与ASPECTS影像特征的关系进行分析发现:1)发病7 d内风证变化最为显著,主要表现为内风证消失,符合中医对中风病卒然起病,变化迅速的病机认识,与“风性主动,善行数变”的特点相吻合;2)痰湿证、血瘀证在7 d内一直

维持较高水平,且不容易发生改变,提示痰与瘀是缺血性中风的核心病机,与既往研究结论相类似^[7-8];3)内火证在7 d内表现不显著,与既往的研究结论存在一定差异,一般认为内火证是急性期的突出证候要素,发病14 d内持续维持较高水平^[7,9]。究其原因,可能与本研究样本量相对较小,或研究人群存在一定的差异有关;4)另外,气虚证、阴虚证在发病时不明显,随着时间进展,逐渐开始显现。从总体证候要素演变的特点看,急性缺血性中风初起以风证为显著特征,到第7天时风证迅速下降;痰瘀持续存在,不易发生改变,是缺血性中风的核心病机;气虚、阴虚证在中风初起时不显著,随时间逐渐凸显;提示临床治疗中风病,发病初期尤其应注重平熄内风,祛邪以扶正,尽快稳定病情;7 d后则关注气虚、阴虚的表现,尽早给予补气、滋阴等扶正药物;而活血化瘀、祛湿化痰的治则应贯穿始终。

表2 证候要素演变与 ASPECTS 缺血区域的多因素 Logistic 回归分析

因变量(Y) 自变量(X)	β	S. E.	OR	P
内风持续(Y)				
M5(X)	1.311	0.430	3.710	0.002*
内风消失(Y)				
M5(X)	-1.206	0.421	0.300	0.004*
内火持续(Y)				
尾状核(X)	-1.253	0.421	0.286	0.029*
血瘀持续不成立(Y)				
尾状核(X)	-1.519	0.806	0.219	0.060*
内囊(X)	-1.266	0.418	0.282	0.002*
气虚消失(Y)				
M1(X)	-2.283	0.754	0.102	0.002*
气虚持续不成立(Y)				
岛叶(X)	1.983	0.585	7.263	0.001*
M5(X)	-1.386	0.487	0.250	0.004*
阴虚消失(Y)				
M6(X)	-2.465	0.959	0.085	0.010*

注: * P < 0.05, 由于篇幅限制, 本表仅将存在统计学意义的变量进行汇总。

既往关于中医证候与影像学特征的研究, 一般多侧重于探讨梗死体积与证候的关系^[10-12], 或探讨基于DWI影像ADC值与中医证候的关系^[13-14]; 也

有少数研究探讨病灶数目与证候的关系^[15];并且早期的研究多为复合证候与影像特征的关系^[16],而对于证候要素演变与影像学特征的关系,目前尚无相关的研究。本研究采用 ASPECTS 评分系统,首先对急性缺血性卒中的缺血区域分布特征进行分析,然后,进一步探讨了中风病证候要素演变与影像特征的关系,研究发现,缺血损伤主要累及顶叶皮层 M5 区域、内囊和豆状核,提示基底节与额顶叶皮层是缺血损伤发生率最高的区域。通过多因素 Logistic 回归分析发现,ASPECTS 缺血区域与 7 d 内证候演变有显著相关的部位包括尾状核、内囊,以及岛叶、M1、M5、M6 等皮层结构,提示中医证候的演变可能存在一定的解剖学基础。

本研究首次从影像学特征的角度,采用标准化的 ASPECTS 影像量表,对基于 ASPECTS 影像学特征与中风病急性期证候要素演变的关系,进行了初步的探索,本研究有助于从影像学角度阐释证候要素演变的影响因素。当然,由于本研究样本量方面的局限,未能全面地评估急性缺血性中风证候演变的特征,所得的结论也需进一步验证与深入挖掘。未来可以在更大的样本中,分析中风病证候演变与影像特征的关系。除了影像资料之外,还可以纳入更多的临床资料和其他辅助检查资料,综合分析影响中风病证候要素演变的相关因素,进而对证候演变的内在机制有更深入的理解,同时也有助于指导临床处方用药,有助于让中医学“既病防变”的理念在中风病急性期的临床实践中具有更充份的依据与更好的可操作性。

参考文献

[1] 毕颖斐,毛静远. 基于证候要素的病证结合辨治研究思路浅探[J]. 中华中医药杂志,2017,32(2):648-650.
[2] 郭蕾,王永炎,张志斌,等. 证候动态时空特征的复杂性及相应的研究思路[J]. 中医研究,2006,19(3):1-3.

[3] Barber P A, Demchuk A M, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score [J]. Lancet, 2000, 355 (9216):1670-1674.
[4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
[5] 高颖,马斌,刘强,等. 缺血性中风证候要素诊断量表编制及方法学探讨[J]. 中医杂志,2011,22(24):2097-2101.
[6] 高颖,马斌,刘强,等.《缺血性中风证候要素诊断量表》临床验证[J]. 中医杂志,2012,23(1):23-25.
[7] 刘璐,高颖. 应用 logistic 回归模型及重复测量方差分析法探讨缺血性中风证候要素与近期预后的关系[J]. 中西医结合学报,2012,10(9):983-990.
[8] 辛喜艳,常静玲,曹克刚,等. 基于决策树分析探索缺血性中风早期各时段证候特征与近期预后的关系[J]. 中华中医药杂志,2014,29(8):2647-2650.
[9] 耿娟娟,张军平,高颖,等. 缺血性中风病急性期证候变化规律研究[J]. 中华中医药杂志,2010,25(9):1485-1487.
[10] 高丽. 缺血性中风急性期证候与头颅 CT 的相关性研究[J]. 内蒙古中医药,2011,30(17):100.
[11] 钟海珍. 缺血性中风发病 72 小时内证候特征及其与 MRI 责任病灶体积关系探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
[12] 程雪. 缺血性脑卒中发病 72 小时内梗塞灶体积与证候的相关性及合并疾病对发病初始证候的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
[13] 王振强,李雪云. 缺血性中风患者急性期 DWI 影像 ADC 值与中医证候的关系探讨[J]. 中国中西医结合影像学,2011,8(5):391-393.
[14] 李雪云. 缺血性中风急性期中证候的演变规律及与 ADC 值的相关性研究[D]. 济南:山东中医药大学,2011.
[15] 李立波. 中风辨证分型与影像学诊断的相关性分析[J]. 吉林中医药,2008,28(9):640-641.
[16] 赵旭颖. 缺血性中风急性期头颅 CT 与中医辨证分型的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2009.

(2017-06-10 收稿 责任编辑:徐颖)