

# 缺血性卒中病因分型发展

■ 张豪杰<sup>1</sup>, 李子孝<sup>1</sup>, 郭恩慧<sup>2</sup>, 苏永强<sup>3</sup>, 王伊龙<sup>1</sup>, 王拥军<sup>1</sup>, 王春雪<sup>4</sup>

**【摘要】** 准确的缺血性卒中病因分型与病理生理、临床特征、疗效评估和预后相关。卒中目前存在数种病因分型系统, 根据分类方式可分为表型分类系统及成因分类系统。前者主要根据检查结果可将一位卒中患者归为多个并列的病因, 如动脉粥样硬化、小血管病、心源性和其他原因(atherothrombosis, small vessel disease, cardiac causes, and other uncommon causes, ASCO)分型; 后者则把检查结果与临床表现相结合, 经过分析做出一个最可能的病因, 如急性卒中治疗低分子肝素试验(Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型、病因分类系统(causative classification system, CCS)。每种分型都有自身的优点及局限性。理想的分型系统应当有效、一致性高、易操作、基于证据及能够结合最新的研究成果。

**【关键词】** 缺血性卒中; 分型系统; 病因

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.05.017

## Development of Ischemic Stroke Etiological Classification

ZHANG Hao-Jie\*, LI Zi-Xiao, GUO En-Hui, SU Yong-Qiang, WANG Yi-Long, WANG Yong-Jun, WANG Chun-Xue. \*Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding Author: WANG Yong-Jun, E-mail: yongjunwang111@aliyun.com

**【Abstract】** One precise ischemic stroke etiological classification should embody the physiopathologic mechanism, clinical features, therapeutic regimen and prognosis. From the Harvard Stroke Registry to the present, there have been several causative classification systems with the development of diagnosis technology and the deepening of understanding the disease, which include two major systems: phenotypic classification system and causative classification system. The character of phenotypic classification system is that one patient may be cataloged several collateral etiologies according to the examination findings, such as atherothrombosis, small vessel disease, cardiac causes, and other uncommon causes (ASCO); while the causative classification system is that it combines the clinical features and auxiliary examinations to obtain a single most-likely etiology through decision-making process, such as Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and causative classification system (CCS). However, every classification system has its advantage and limitation. One ideal stroke classification system should be one that is valid, high reliability, easily operating, evidence-based, and integrated with new research results.

**【Key Words】** Ischemic stroke; Classification system; Etiology

卒中已成为我国居民死亡的第一位原因, 其中70%以上为缺血性卒中。正确鉴别缺血性卒中的病因是制定治疗策略及评估预后的重要内容。随着对缺血性卒中病理生理机制认识的不断深入及检查技术的发展, 其病因分型系统也逐步发展<sup>[1]</sup>。

## 1 早期分类系统

在20世纪70年代, Caplan教授等尝试对卒中中进行基于电脑计算的病因分型, 但他发现临床可用于完成分型的信息很少, 应有计划地去收集信息, 因此开始了哈弗卒中登记<sup>[2]</sup>。

哈弗卒中登记病因诊断主要是根据患者

## 作者单位

<sup>1</sup>100050 北京

首都医科大学附属北京

天坛医院神经病学中心

<sup>2</sup>河南省平顶山市第一人

民医院神经内科

<sup>3</sup>河南省平顶山市解放军

一五二医院肿瘤科

<sup>4</sup>首都医科大学附属北京

天坛医院神经心理科

## 通信作者

王拥军

yongjunwang111@aliyun.com

com

的临床表现,仅有少数是利用计算机断层扫描(computed tomography, CT)及尸检做出诊断的。需说明的是,它把脑栓塞定义为血管远端被其他地方产生的栓子堵塞,诊断依据主要强调最可能接受栓子的相关血管,产生栓子的地方包括心脏、主动脉、动脉内及其他不明原因,这就意味着把动脉-动脉栓塞与心源性栓塞并入一类<sup>[3]</sup>。尽管它有很多局限性,如信度和效度较低,但它是第一个发表的前瞻性疾病登记研究和分型系统。

## 2 经典急性卒中治疗低分子肝素试验分型

1993年发表的急性卒中治疗低分子肝素试验(Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型是为评估卒中类型对抗凝药物治疗试验而设计的<sup>[4]</sup>,目前应用广泛。

TOAST分型是依据临床特征及更多的相关检查判断病因,分5大类病因:大动脉粥样硬化性、心源性、小动脉闭塞性、其他类型及病因不明性。与哈弗卒中登记不同,它把动脉-动脉栓塞与心源性栓塞分为不同的病因,而且把动脉-动脉栓塞与颅内动脉粥样硬化性闭塞并为一类病因,即动脉粥样硬化性,其原因主要是基于两者的危险因素、临床特征、诊断性检查结果、治疗方法、短期与长期预后基本相似<sup>[5]</sup>。在心源性栓塞中,它又分为高危和中危两组,前者包括心房颤动、人工瓣膜置换、心房黏液瘤、病窦综合征等,后者包括二尖瓣脱垂、房间隔瘤、卵圆孔未闭、心房扑动等。

与此前的分类系统相比,TOAST分型应用了更多的客观指标来判断病因类型,是一种更加完善的分类系统,被公认为是一种简单、逻辑性强、实用的系统,而且此后20多年被广泛应用。TOAST分型也有一定的局限性:①小动脉闭塞定义为存在传统的腔隙性梗死综合征且梗死灶直径小于1.5 cm,但之后的研究显示腔隙性梗死也有可能与大动脉粥样硬化有关;

②TOAST研究中病因不明分型占了约40%,其中包括多种病因并存或未完善相关检查;③有些分型的确定仅依靠使用者的主观意见及解释。另外,尽管原始论文中阐明TOAST分型有很高的内部一致性,但后续的几个研究验证它仅中度可靠性<sup>[6]</sup>。

## 3 病因分类系统

病因分类系统(causative classification system, CCS)<sup>[7]</sup>的前身是TOAST阻止卒中研究(STOP Stroke Study-TOAST, SSS-TOAST)分型系统<sup>[8]</sup>,此分型的目的是为克服TOAST分型中为保证病因分类的准确性而增加不明原因分类比例的缺陷。

CCS分型同时具有成因分型与表型分型的特点<sup>[1]</sup>,5个病因与TOAST基本相似,但是,诊断标准有所不同。CCS分型中,大动脉粥样硬化性定义为相应大动脉闭塞或狭窄,狭窄又分为 $\geq 50\%$ 狭窄及 $< 50\%$ 狭窄伴有溃疡或血栓,不再强调皮层梗死,提出了分水岭区梗死和多发微小梗死灶;把小血管闭塞的梗死灶直径定义为小于2.0 cm,同时保留了腔隙性梗死综合征的概念;CCS分型根据证据的强弱程度,把每个病因分为确定、很可能、可能3个级别,同时把原来不明原因性卒中分为不明原因隐源性栓塞、其他隐源性卒中、未完全评估、不能分类几种亚型。

目前已有多个研究验证CCS分型有很好的信度,但是,此分类系统同样存在局限性:①依靠的诊断证据来自不同的研究;②需要依靠脑血管影像学检查的普及性;③把主动脉弓动脉粥样硬化归入心源性卒中范畴,这与其他分类系统相左<sup>[9]</sup>。

## 4 韩国改良TOAST分型

2007年韩国学者制定了一个基于TOAST的新的分型系统<sup>[10]</sup>。此系统病因分型仍与TOAST类似,它的主要特点有:①纳入是否

存在全身性动脉粥样硬化证据,包括主动脉弓、冠状动脉及周围血管病等;②引入穿支动脉梗死概念,摒弃腔隙性脑梗死概念,不强调梗死的部位及面积,但也同时说明穿支动脉病变的梗死直径往往小于2 cm。

## 5 动脉粥样硬化、小血管病、心源性和其他原因分型

2009年发布的动脉粥样硬化、小血管病、心源性和其他原因(atherothrombosis, small vessel disease, cardiac causes, and other uncommon causes, ASCO)分型<sup>[11]</sup>,是一种基于表型的分型系统,即每位患者都按A-S-C-O分类,A代表动脉粥样硬化,S代表小血管病,C代表心源性,O代表其他原因;其中每个表型又分为1、2、3级:1为明确病因,2为不能确定此种病因,3为不太可能有此种病因;当完全不考虑此种病因时,级别为0;当没有此种病因类型的相关检查时,级别为9;根据病因诊断证据级别来判定每种表型的分级。

与其他分类系统相比,ASCO分型最大程度地利用了各种诊断信息,可以用于多种研究目的,如流行病学研究、表型遗传学研究、临床研究等,也有研究验证它有很好的-致性。但是,根据排列组合此类分型系统可分出625个亚型,当存在多个表型同时为1分类级别时,可能会为临床采取治疗措施带来一定的困惑。

## 6 中国缺血性卒中分型

2011年高山等专家将病因和发病机制相结合,发布了中国缺血性卒中分型(Chinese Ischemic Stroke Subclassification, CISS)<sup>[12]</sup>。

CISS分型诊断主要分为2步:第一步是基于TOAST仍把病因分为5类,但不同的是大动脉粥样硬化不仅包括颅内、外动脉粥样硬化,还包括主动脉弓粥样硬化,并且把小动脉闭塞改为穿支动脉病,穿支动脉病特点为与临床症状相关的穿支动脉闭塞形成孤立性缺血灶,而不

考虑梗死面积。第二步是把大动脉粥样硬化分为4种发病机制,分别是载体动脉斑块堵塞穿支、动脉到动脉栓塞、低灌注/栓子清除障碍、混合型。

CISS分型对大动脉粥样硬化的病因诊断仍认为动脉狭窄很重要,但更重视斑块的易损性,把主动脉弓粥样硬化归入大动脉粥样硬化,并且用穿支动脉病取代小血管闭塞,淡化腔隙性梗死的概念,不强调梗死灶的面积,这是对缺血性卒中病因及病理生理认识上的深入。虽然它是一个全新的分类系统,更准确地反映了缺血性卒中的病因机制<sup>[11]</sup>。目前CISS分型仍处在理论阶段,其信度及效度研究较少。

## 7 缺血性卒中分型系统亚型分型

2014年,有学者又推出了一种新的缺血性卒中病因分型—缺血性卒中分型系统亚型(subtypes of ischaemic stroke classification system, SPARKLE)分型<sup>[13]</sup>。此分型仍主要包括5类病因:大动脉性、心源性栓塞、小血管病、其他罕见或不常见病因、病因不能确定。之前的缺血性卒中病因分型系统对大动脉硬化的诊断是建立在是否合并颈动脉狭窄基础上的,但是,与颈动脉狭窄相比,颈动脉斑块负荷是一个更强的心血管损害危险因素<sup>[14]</sup>,并且其对于卒中、死亡及心肌梗死的预测价值高于颈动脉狭窄<sup>[15]</sup>,所以SPARKLE分型将颈动脉斑块总面积(total plaque area, TPA)作为诊断大动脉粥样硬化的一个标准( $TPA \geq 1.19 \text{ cm}^2$ )。另外,鉴于预防的最大受益人群是还没有患严重卒中患者,SPARKLE分型中缺血性卒中分型系统也适用于短暂性脑缺血发作。

SPARKLE分型内部一致性验证显示有良好的信度及效度,kappa值0.76,但是目前尚无外部多中心对它进行信度验证研究。

综上所述,缺血性卒中的病因分型系统是一个动态变化过程,是随着技术的进步及对疾病的认识不断深入完善更新的过程,所以,相

信将来会有更加准确、信度及效度均高的分型系统出现,能够满足多中心进行临床及基础研究需要。

#### 参考文献

- 1 Chen PH, Gao S, Wang YJ, et al. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18: 452-456.
- 2 Caplan LR. Stroke classification: a personal view[J]. Stroke, 2011, 42: S3-6.
- 3 Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry[J]. Neurology, 1978, 28: 754-762.
- 4 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24: 35-41.
- 5 Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank[J]. Annals of neurology, 1989, 25: 382-390.
- 6 Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, et al. Interobserver agreement in the trial of org 10 172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2006, 15: 266-272.
- 7 Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System[J]. Stroke, 2007, 38: 2979-2984.
- 8 Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2005, 58: 688-697.
- 9 Saver JL. Optimizing an evidence-based causative classification system for ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2006, 59: 434, author reply -5.
- 10 Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism[J]. Eur Neurol, 2007, 57: 96-102.
- 11 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27: 493-501.
- 12 Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification[J]. Front Neurol, 2011, 2: 6.
- 13 Bogiatzi C, Wannarong T, McLeod AI, et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes[J]. Neuroepidemiology, 2014, 42: 243-251.
- 14 Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy[J]. Stroke, 2002, 33: 2916-2922.
- 15 Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, et al. Sex differences in carotid plaque and stenosis[J]. Stroke, 2004, 35:477-481.



#### 【点睛】

从最初的仅依靠有限检查进行的初步分型系统,到按照病因进行分型,缺血性卒中的分型系统随着诊疗理念和诊断技术的进步也在一直发展和完善中。

(收稿日期: 2016-06-18)