

Myozyme 对一例依赖呼吸机辅助通气的晚发型糖原贮积病 II 型患者疗效研究

杨娟 冯伟勋 操基清 王艳云 李亚勤 黄石标 罗燕君 刘焯霖 孙毅明 刘振华 张成

【摘要】 目的 观察 Myozyme 对依赖呼吸机辅助通气的晚期晚发型糖原贮积病 II 型患者的治疗效果。方法 参照药品说明书要求,对 1 例晚发型糖原贮积病 II 型患者进行 Myozyme 治疗,剂量 20 mg/kg (1 次/2~4 周),连续治疗 6 次,末次给药距首次给药间隔 4 个月;首次给药前须经静脉注射地塞米松 5 mg 预处理。随访 16 个月,记录每日运动功能、脱机时间和呼吸机参数变化。结果 患者对 Myozyme 耐受良好,治疗期间未发生药物不良反应。首次给药第 2 天肩部压痛感即减轻,随着治疗时间的延长和给药次数的增加,脱机时间延长,原地踏步速度增快和时间延长、双上肢上举力量增加、自主呼吸下行走距离增加和时间延长。疗效评价显示,以治疗 7 个月时(停药后 3 个月)疗效最佳,至 8 个月时(停药后 4 个月)降至治疗前水平;肩部压痛感最先改善,也最快回复至治疗前水平。结论 Myozyme 对依赖呼吸机辅助通气的晚发型糖原贮积病 II 型患者有一定疗效。

【关键词】 α 葡萄糖苷酶类; 糖原贮积病 II 型; 通气机,机械

Clinical efficacy of Myozyme on one ventilator dependent patient with late-onset glycogen storage disease type II

YANG Juan¹, FENG Wei-xun², CAO Ji-qing³, WANG Yan-yun⁴, LI Ya-qin³, HUANG Shi-biao⁵, LUO Yan-jun⁵, LIU Zhuo-lin³, SUN Yi-ming⁶, LIU Zhen-hua¹, ZHANG Cheng³

¹Department of Neurology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China

²Department of Gastroenterology, ⁵Department of Intensive Care Unit, Qingyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingyuan 511500, Guangdong, China

³Department of Neurology, ⁶Department of Health, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

⁴Department of Internal Medicine, Hospital of South China University of Technology, Guangzhou 510640, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of Myozyme on one ventilator dependent patient with late-onset glycogen storage disease type II (GSD II). **Methods** Myozyme infusion was administered based on manufacturer's recommendations at 20 mg/kg every 2 to 4 weeks, beginning at actual body weight, and was continuously treated for 6 times. No premedication was performed except 5 mg dexamethasone was administered at the first use of Myozyme. Clinical assessment was completed every day and was lasted for 16 months including motor function, the time free of ventilation, and the change of respiration parameters.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.009

基金项目:国家自然科学基金-广东省联合基金重点资助项目(项目编号:U1032004);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30870851);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271401);国家科技支撑计划项目(项目编号:2012BAI09B04);国家科技重大专项课题-重大新药创制(项目编号:2011ZX09307-001);广东省科技计划项目(项目编号:2011A030400006);广东省人口和计划生育委员会科技项目(项目编号:2009208);广东省人口和计划生育委员会重点项目(项目编号:2010102)

作者单位:510282 广州,南方医科大学珠江医院神经内科(杨娟,刘振华);511500 广东省清远市中医医院消化内科(冯伟勋),重症医学科(黄石标、罗燕君);510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(操基清、李亚勤、刘焯霖、张成),保健科(孙毅明);510640 广州,华南理工大学校医院内科(王艳云)

通讯作者:张成(Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

Results Myozyme was well tolerated without adverse reactions. Pain on shoulder began to alleviate the next day after taking Myozyme. With the prolonged time and increased number of taking drugs, the time free of ventilation and doing in-situ stepping prolonged, and the speed of stepping in-situ also increased. Besides, the strength of lifting the upper limbs increased, and both the time and speed of walking free of ventilation prolonged. The maximum curative effect occurred at the 7th month (3 months after drug withdrawal) after treatment and returned to pre-treatment levels at the 8th month (4 months after drug withdrawal). The pain on shoulder was the first symptom that got improved, and the fastest symptom that returned to baseline. **Conclusions** Myozyme has positive effect on ventilated patients with late-onset glycogen storage disease type II.

【Key words】 Alpha-glucosidases; Glycogen storage disease type II; Ventilators, mechanical

This study was supported by Joint Fund of National Natural Science Foundation of China and Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (No. U1032004), National Natural Science Foundation of China (No. 30870851, 81271401), Supporting Program for Science and Technology Research of China (No. 2012BAI09B04), Major New Drugs Innovation and Development of Important National Science & Technology Specific Projects (No. 2011ZX09307-001), Technology Plan Project of Guangdong Province (No. 2011A030400006), Science and Technology Project of Population and Family Planning Commission of Guangdong Province (No. 2009208), and Key Project of Population and Family Planning Commission of Guangdong Province (No. 2010102).

糖原贮积病 II 型(GSD II)又称 Pompe 病或酸性麦芽糖酶缺乏症(AMD),是一种进行性多系统受累疾病,由溶酶体酸性 α -葡糖苷酶(GAA)活性缺乏所致,以进行性呼吸肌、骨骼肌萎缩、无力为临床特征,患者预后不良。尽管依靠临床病史、酸性 α -葡糖苷酶活性检测和 GAA 基因突变分析可明确诊断,但在相当长的时期内,饮食调整、适量运动和对症支持治疗一直是治疗糖原贮积病 II 型的主要方法。2006 年,作为酶替代治疗(ERT)药物的酸性 α -葡糖苷酶类似物 Myozyme 经批准用于临床。该药是目前唯一对糖原贮积病 II 型具有特异性治疗作用的药物,至今已在多个国家进行临床试验并取得较好效果。然而,迄今已报道的临床试验中所纳入的研究对象中仅少数为晚期晚发型糖原贮积病 II 型患者,Myozyme 是否对依赖呼吸机辅助通气的患者也有疗效,尚无相关论述。鉴于此,笔者对 1 例依赖呼吸机辅助通气并经 Myozyme 治疗的晚期晚发型糖原贮积病 II 型患者进行了长期随访和疗效观察。

临床资料

患者 女性,25 岁。祖籍广东省,无家族史,父母非近亲婚配。基于典型临床病史、酸性 α -葡糖苷酶活性检测和 GAA 基因突变分析明确诊断为糖原贮积病 II 型。

应患者和家属请求,经有关行政部门批准,详细告知患者及其家属风险-获益比,并签署知情同意后,患者于 23 岁(2012 年 11 月 28 日)开始接受

Myozyme 酶替代治疗。根据药品说明书要求,按照 20 mg/kg 剂量,以适量灭菌注射用水溶解并缓慢、轻轻摇匀,再将溶解的 Myozyme 液移至生理盐水中配制终浓度为 3.20 mg/ml 的 Myozyme 注射液进行静脉滴注。先以 12.50 ml/h 速度滴注并严密观察 40 min,如无心悸、胸闷和呼吸困难,亦无皮疹、血压下降、腹痛和腹泻等过敏反应,遂将液体滴注速度调整至 37.50 ml/h,继续严密观察 40 min,如果患者耐受良好,再将液体滴注速度调整为 62.50 ml/h,直至输液结束。药物配制和滴注全过程均避光,整个过程 > 4 h,自开始给药至结束 72 h 内严密观察或监测患者生命体征和过敏反应;疗程为 1 次/2~4 周,连续治疗 6 次,末次给药距首次给药间隔 4 个月。首次滴注 Myozyme 前经静脉注射地塞米松 5 mg 预处理,以后每次治疗前未再行糖皮质激素预处理。共随访 16 个月,每日记录患者运动功能、呼吸机脱机时间和呼吸机参数变化。

结 果

一、酶替代治疗前

该例患者自幼时出现肌无力症状与体征:6 岁时体育成绩差;13 岁时出现起蹲和上楼困难;18 岁时出现胸闷、气短、心悸和进行性消瘦;19 岁时食欲呈进行性减退;20 岁时因呼吸肌无力、肺感染而行气管切开术。此后需长期间断性呼吸机辅助通气,初始平均脱机时间 4 h/d,脱机状态下可独立行走数百米;22 岁时脱机时间减至 2 h/d,而且活动即感疲

劳,脱机状态下仅能独立行走 50 m,约耗时 1 min;逐渐不能起蹲和上楼,双上肢上举无力。心电图检查未发现明显异常。肌电图呈肌源性损害。实验室检查血清肌酸激酶(CK)1087 U/L(26~140 U/L)、酸性 α -葡糖苷酶活性为零[8~55 nmol/(mg·h)];GAA 基因突变分析为 c.324T/C、IVS2-4C>G、H199R、R223H、IVS4+7insCAGCGGG、c.1203G/A、c.1355_1356delC、G576S、E689K、c.2133A/G、V780I/c.324T/C、IVS2-4C>G、H199R、R223H、IVS4+7insCAGCGGG、c.1203G/A、G576S、E689K、c.2133A/G、V780I。基于典型临床病史、酸性 α -葡糖苷酶活性检测和 GAA 基因突变分析,明确诊断为糖原贮积病 II 型。

二、酶替代治疗

该例患者自 2012 年 11 月 28 日起 4 个月内共接受 6 次 Myozyme 酶替代治疗,除首次给药前经静脉注射地塞米松 5 mg 预处理外,后续 5 次均未进行任何预处理,治疗期间未发生输液相关药物不良反应。首次治疗后第 2 天自觉症状有所改善,肩部压痛感明显减轻;至第 3 天,夜间可脱机 3 h,呼吸较前有力,双上肢可向前平伸 50 s,但仍伴肌肉疼痛和震颤;至第 16 天,在呼吸机辅助通气下可以 46 步/min 的速度连续原地踏步 30 min,休息数分钟后可再次重复上述运动,连续做 4 次无疲劳感,与治疗前仅能以 4 步/min 的速度原地踏步 10 min 即感疲劳相比,症状明显减轻;至第 17 天,自述咳嗽有力,尽管痰液性状无明显变化,但易咳出;至 3 个月时,在呼吸机辅助通气下可以 54 步/min 的速度连续原地踏步或起坐运动 1 h;至 4 个月时,上述运动持续时间可延长至 2 h。治疗前、治疗期间和治疗后的呼吸机参数未曾调整,但该例患者脱机时间逐渐延长,治疗前脱机时间最长仅 2 h/d;治疗 3 个月后,脱机时间可延长至 3 h/d;治疗 4~7 个月时(停药后 0~3 个月),脱机时间稳定维持在 4~7 h/d,最长脱机时间可达 7.17 h/d,单次连续脱机时间长达 5 h。在此期间,患者可于自主呼吸下以 50~60 m/min 速度连续行走 3~4 min,与治疗前以 50 m/min 速度连续行走 1 min 即感疲劳相比,其运动耐受程度有所好转;而且右上肢从治疗前不能上举发展至可触及对侧肩膀且可停留数秒。尽管患者肩部压痛感在治疗后 6 个月即回复至治疗前水平,但随着治疗次数的增加,其运动功能和呼吸功能均有更明显的改善。首次治疗后 7 个月(停药后 3 个月)达到最大疗效,之后疗

效逐渐衰减,至 8 个月时(停药后 4 个月)双下肢力量降至治疗前水平,至 11 个月时(停药后 7 个月)脱机 2 h 即感疲劳,至 12 个月时(停药后 8 个月)卧位抬臀力量下降,床上使用便盆需他人辅助。继续追踪随访,患者逐渐出现双侧小腿紧绷感和疼痛,双下肢无力症状加重,原地踏步运动减少,双下肢上抬高度降低,间断出现呼吸道感染,使用便盆更加困难。

讨 论

糖原贮积病 II 型是一种临床罕见的遗传代谢性肌病,临床异质性明显,根据发病年龄、病情进展速度和器官受累程度分为婴儿型和晚发型两种亚型^[1]。基于典型临床病史、酸性 α -葡糖苷酶活性检测和 GAA 基因突变分析即可明确诊断。该例患者有四肢近端骨骼肌渐进性萎缩、无力的病史和进行性加重的病程特点,以及呼吸肌早期受累的临床特征,结合实验室检查酸性 α -葡糖苷酶活性为零,GAA 基因突变分析发现其中一个等位基因携带框移突变 c.1355_1356delC,尽管在另一个等位基因上未找到致病突变位点,但基于上述证据仍可明确诊断为糖原贮积病 II 型。

长期以来,糖原贮积病 II 型的治疗主要集中在饮食调整、物理治疗和对症支持治疗等方面,虽均可缓解或稳定病情,但无法从根本上治愈^[2-3]。Myozyme 是美国 Genzyme 公司采用基因重组技术在中国仓鼠卵巢细胞中合成的蛋白质,其结构与功能与人体合成的酸性 α -葡糖苷酶高度相似,可在甘露糖-6-磷酸受体介导下,靶向于溶酶体发挥水解糖原的作用。2006 年,Myozyme 被欧盟和美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床,这种针对基础病因治疗的方法给糖原贮积病 II 型患者带来了福音。多中心随机对照临床试验、临床研究和病例报告均显示,Myozyme 治疗糖原贮积病 II 型安全性良好,治疗期间仅少数患者出现轻度不良反应,如皮疹、皮肤瘙痒、发热、寒颤、多汗、呕吐、胸闷和心悸等;鲜见重度不良反应,至今仅报道 4 例,包括致命的气管出血,严重的肺气肿和气胸,以及舌水肿^[4-10]。该例患者除首次给药前经静脉注射地塞米松 5 mg 外,后续 5 次均未进行任何预处理,治疗期间或治疗后亦未发生文献报道的药物不良反应,提示该例患者对 Myozyme 耐受性良好。对于晚发型糖原贮积病 II 型患者而言,Myozyme 可以改善或稳定大多数(约 2/3)

患者的运动和呼吸功能、降低血清肌酸激酶水平,患者多可在治疗后 1~2 年获得最大疗效,2~3 年后病情开始恶化,长期给药未显示出疗效持续改善之趋势^[10]。Case 等^[11]曾报告 1 例晚发型糖原贮积病 II 型患者,59 岁时需依靠助行器行走、持续经鼻给氧维持通气,自 61 岁开始接受连续 2 年的 Myozyme 治疗。其随访结果显示,不仅运动功能明显改善,而且可以间断脱离经鼻给氧,用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)和用力呼气峰值流速(FEF)等反映肺功能的生物学指标亦逐渐改善。表明 Myozyme 对依赖辅助通气的晚期晚发型糖原贮积病 II 型患者也有疗效。在本研究中,我们按照药品说明书推荐的剂量和给药频率进行治疗,药物剂量为 20 mg/kg,1 次/2~4 周,4 个月内连续治疗 6 次,首次治疗第 2 天患者即感肩部压痛感明显好转。由于疼痛是一种主观性很强的症状,而且药物治疗可能给患者带来心理安慰,因此,Myozyme 治疗后出现肩部压痛感快速、明显好转不能完全排除药物安慰作用。但随后患者呼吸功能和运动耐受力顺序改善,随着治疗时间的延长,用药次数增加,运动和呼吸功能出现更明显的改善,治疗 7 个月时(停药后 3 个月)达最大疗效,至 8 个月时(停药后 4 个月)降至治疗前水平。与治疗前相比,治疗后 8 个月时(停药后 4 个月)患者卧位抬臀力量有所恶化。Myozyme 治疗期间,所有症状与体征中肩部压痛感最先改善,但也最快回复至治疗前水平。虽然患者未能配合进行 6 分钟步行试验和肺功能检测,但在治疗前后呼吸机参数未调整的情况下,其肩部压痛感缓解、脱机时间延长、原地踏步速度增快和时间延长、双上肢上举力量增加,以及自主呼吸下行走距离增加和时间延长等病情好转征象,也能从一定程度上说明 Myozyme 对该例患者有一定疗效。

有研究显示,交叉反应免疫物质(CRIM)状态是预测酶替代治疗效果的主要因素之一^[12]。一般而言,交叉反应免疫物质呈阳性反应的患者,治疗后机体产生的 IgG 抗体滴度较低,疗效良好;呈阴性反应的患者,由于体内缺乏酸性 α -葡糖苷酶,治疗后产生高滴度的 IgG 抗体,疗效较差^[13]。部分交叉反应免疫物质呈阴性反应的患者,由于产生的抗体滴度极低,故酶替代治疗效果亦极佳^[14]。通过 GAA 基因突变分析可以预测交叉反应免疫物质状态,无义突变、框移突变或多个外显子缺失突变因不能产生酸性 α -葡糖苷酶,通常与交叉反应免疫物质呈阴性有

关^[15]。由于该例患者治疗 4 个月后即停药,其 GAA 基因突变分析仅发现其中一个等位基因携带一个框移突变,且治疗期间未对患者免疫状态进行监测,因此,不完全清楚其交叉反应免疫物质状态,用药时间延长(>4 个月)或许能够维持更长的症状改善时间。当然,保证药物生物活性是治疗有效的基础。在本研究中,我们对 Myozyme 的配制、静脉滴注速度的控制和过敏反应的观察均严格按照药品说明书的要求。例如:避光,配制过程中的混匀力度和方式,以及转移 Myozyme 液时尽量避免与瓶壁接触均是保证 Myozyme 生物活性的重要因素,医护人员在应用时需特别注意。为了减轻输液反应和观察患者对 Myozyme 的耐受性,滴注速度宜先慢,而后缓慢加速,但整个输液过程不得少于 4 小时。

综上所述,本研究仅为个案报道,患者未能配合进行 6 分钟步行试验和肺功能检测,缺少部分判断临床疗效的客观生物学标志,但治疗后患者脱机时间延长、运动耐受性增加和肩部压痛感减轻,也从一定程度上反映 Myozyme 治疗有效。本研究关于 Myozyme 的配制、滴注速度的控制和药物不良反应的观察等治疗体会可供临床参考。遗憾的是,该例患者从首次给药至末次给药的时间仅为 4 个月,治疗期间未监测其免疫状态,因此,继续治疗是否能延长症状的改善时间尚不清楚。虽然 Myozyme 对任何年龄阶段和不同病情的患者均有显著疗效,但因该药尚未引进我国大陆地区,目前我国对糖原贮积病 II 型的治疗仍主要局限于对症支持治疗。

参 考 文 献

- [1] Xue QM. Glycogen storage disease type II//Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neural genetic diseases. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 424.[薛启冀. 糖原贮积病 II 型//刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传病学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 424.]
- [2] van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet, 2008, 372:1342-1353.
- [3] Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tift CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med, 2006, 8:267-288.
- [4] Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, Li J, Dumontier J, Halberthal M, Chien YH, Hopkin R, Vijayaraghavan S, Gruskin D, Bartholomew D, van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, De la Gastine GS, Jokic M, Thurberg B, Richards S, Bali D, Davison M, Worden MA, Chen YT, Wraith JE. Recombinant human acid [α] -glucosidase: major clinical benefits in infantile - onset Pompe

- disease. *Neurology*, 2007, 68:99-109.
- [5] Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, Bauer MS, Jokic M, Tsai CE, Tsai BW, Morgan C, O'Meara T, Richards S, Tsao EC, Mandel H. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*, 2009, 66:329-335.
- [6] Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, Arnold GL, Pivnick EK, Ottinger CJ, Robinson PH, Loo JC, Smitka M, Jardine P, Tatò L, Chabrol B, McCandless S, Kimura S, Mehta L, Bali D, Skrinar A, Morgan C, Rangachari L, Corzo D, Kishnani PS. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*, 2009, 11:210-219.
- [7] van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362:1396-1406.
- [8] Strohotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, Vielhaber S, Brejova A, Hilz M, Reiners K, Müller-Felber W, Mengel E, Spranger M, Schoser B. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol*, 2010, 257:91-97.
- [9] Lukacs Z, Hartung R, Beck M, Keil A, Mengel E. Direct comparison of enzyme measurements from dried blood and leukocytes from male and female Fabry disease patients. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30:614.
- [10] Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*, 2013, 260:951-959.
- [11] Case LE, Koeberl DD, Young SP, Bali D, DeArmedy SM, Mackey J, Kishnani PS. Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset Pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab*, 2008, 95:233-235.
- [12] Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArmedy SL, Heller J, Benjamin D, Young S, Bali D, Smith SA, Li JS, Mandel H, Koeberl D, Rosenberg A, Chen YT. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*, 2010, 99:26-33.
- [13] Markic J, Polic B, Stricevic L, Metlicic V, Kuzmanic-Samija R, Kovacevic T, Ivkovic IE, Mestrovic J. Effects of immune modulation therapy in the first Croatian infant diagnosed with Pompe disease: a 3-year follow-up study. *Wien Klin Wochenschr*, 2014, 126:133-137.
- [14] Khallaf HH, Propst J, Geffrard S, Botha E, Pervaiz MA. CRIM-negative Pompe disease patients with satisfactory clinical outcomes on enzyme replacement therapy. *JIMD Rep*, 2013, 9:133-137.
- [15] Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, Mackey J, Rehder C, Kishnani PS. Predicting cross-reactive immunologic material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2012, 160C:40-49.

(收稿日期:2014-04-17)

天坛国际脑血管病会议 2014 征文通知

天坛国际脑血管病会议(TISC)2014 拟定于 2014 年 6 月 27-29 日在北京国家会议中心召开。届时将邀请国内外著名专家学者进行专题报告,大会主要论坛包括:(1)脑血管病辅助诊断系列论坛。脑血管病合理化评价、筛查与干预;从血管腔到血管壁的评价管理;脑卒中影像学论坛;经颅多普勒超声(TCD)临床规范应用论坛。(2)脑卒中急性期到二级预防相关论坛:脑卒中急性期营养管理;缺血性卒中再灌注治疗;脑血管病危险因素预防与控制;脑卒中新危险因素——监测与干预;颅内大血管病变评价与管理;脑血管侧支循环:评价与应用;脑卒中重症论坛;缺血性卒中介入沙龙;缺血性卒中介入治疗;介入治疗手术演播。(3)脑出血论坛:内科治疗及影像学诊断。(4)脑出血论坛:外科治疗、微创治疗。(5)中西医结合论坛。(6)脑卒中后认知障碍论坛。(7)脑血管病指南与规范。(8)不同年资医师的多学科论坛:天坛卒中学院精品论坛;脑卒中管理与临床实践论坛;青年医师论坛。(9)特殊脑血管病论坛:无症状性脑血管病干预论坛;房颤筛查与管理;隐匿性/心源性卒中论坛;眩晕论坛;脑小血管病论坛;神经免疫相关性血管炎/静脉系统血栓;世界华人卒中论坛;叩诊锤论坛。(10)脑卒中医疗质量及脑血管病研究论坛:TISC 论坛;脑卒中医疗质量评价与改进;脑卒中临床研究方法培训;脑血管病转化医学论坛。(11)脑卒中“好声音”:来自中国的卒中研究。

1. 征文内容 脑血管病相关基础、临床研究及病例报告,包括脑血管病内外科治疗、神经介入及影像、神经重症监护、康复治疗、脑血管病医疗质量、转化医学、卒中单元等。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论著或综述摘要 1 份,字数 500~800 字,列 3~5 个关键词,请按照目的、方法、结果、结论四部分格式书写。文稿要求具有科学性、实用性、论点明确、资料可靠。请于文题下注明作者姓名、工作单位、联系方式 and Email 地址。大会入选论文将刊登于《中国卒中杂志》TISC 专刊,获奖论文将刊登于《中国卒中杂志》。

3. 投稿方式 会议仅接受电子版稿件,请发送至:tisc@mediwelcome.com,并于邮件正文和附件中注明作者姓名、工作单位和联系方式。

4. 联系方式 北京市朝阳区小营路 25 号房地置业大厦 606 室。邮政编码:100101。联系电话:(010)56831815。传真:(010)56831890。Email:tisc@mediwelcome.com。详情请登录会议网站 <http://tisc.mediwelcome.com/>。