

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.05.016

## 卒中危险因素的研究与预防\*

乔保俊 胡良晨 综述 郝延磊<sup>△</sup> 审较

(济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

**摘要** 卒中是我国目前致死、致残的首位原因, 可以导致社会与家庭的沉重经济负担。对卒中危险因素及预防的研究对降低卒中的发病率具有重要意义。近年的研究发现与缺血性卒中相关的危险因素分别为: 高血压、吸烟、腰臀比、饮食、体育运动、糖尿病、大量饮酒、心理压力和抑郁、心脏疾病、载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A1 比值; 与出血性卒中相关的危险因素为: 高血压、吸烟、腰臀比、饮食和大量饮酒。此外, 炎症与感染和遗传因素在卒中发病中的作用也越来越受到人们的重视。除了针对高血压、糖尿病等靶向危险因素的干预外, 越来越多的研究显示行为、生活方式的干预是预防卒中的基石。

**关键词** 卒中; 危险因素; 预防

中图分类号: R741.02 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2017)10-382-07

### The research and prevention of stroke risks

QIAO Baojun, HU Liangchen, HAO Yanlei

(The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract:** In China, the economic burden of stroke is high, with stroke remaining the leading cause of adult disability and death. Reducing the incidence of stroke requires identification of modifiable risk factors and demonstration of the efficacy of risk reduction efforts. Recent studies have demonstrated that risk factors for ischemic stroke include hypertension, current smoking, waist-to-hip ratio, diet risk score, regular physical activity, diabetes mellitus, binge alcohol consumption, psychosocial stress and depression, cardiac disease, and ratio of apolipoprotein B to A1. While hypertension, smoking, waist-to-hip ratio, diet, and heavy alcohol consumption are all associated with intracerebral hemorrhage. In addition, the role of inflammation, infection and genetic factors in the pathogenesis of stroke is more and more valued by people. Besides targeting prevention factors such as hypertension, diabetes mellitus, cardiac disease and so on, behavioral modification is the cornerstone of lifetime risk reduction.

**Keywords:** Stroke; Risk factors; Prevention

卒中是导致成年人失去生活能力的重要原因, 随着老龄化的加剧及卒中后死亡率的降低, 预计在 2012 到 2030 年间, 将有 340 万新增卒中患者<sup>[1]</sup>。虽然卒中后死亡率正不断下降, 卒中的发病率仍然很高, 估计每年将花费数千亿元用于预防保健、治疗和康复<sup>[2]</sup>。目前, 包括无症状卒中、缺血性脑白质病在内的亚临床脑血管病得到越来越多的认识, 这些疾病同样会导致痴呆、步态异常及其他生活能力丧失, 而且, 卒中是世界范围内第 4 大死亡病因,

在我国则高居第 1 位, 因此, 全球范围内, 尤其是我国, 对卒中的预防刻不容缓。本文将对近年来卒中危险因素及相对应预防措施研究进展作一综述。

### 1 卒中危险因素

由于卒中分型较多, 其危险因素也较为复杂。卒中首先可分为出血性卒中和缺血性卒中, 出血性卒中可分为原发性脑实质内出血和蛛网膜下腔出血, 缺血性卒中根据其发病原因可分为心源性脑栓塞、大动脉粥样硬化型、小血管闭塞型、其他病因明确型和病因不明型。缺血性和出血性卒中的危险

\* [基金项目] 济宁医学院基金孵育项目

<sup>△</sup> [通信作者] 郝延磊, E-mail: yhao@mail.jnmc.edu.cn

因素类似,但也有其各自特点,而且缺血性卒中各亚型间的危险因素也不尽相同。危险因素可分为可变因素与不可变因素,同时,其又可分为短期危险因素或称为触发因素(如感染、应激等)、中期危险因素(如高血压、高血脂等)和长期危险因素(如性别、种族等)。

有效评估个体的危险因素对预防卒中发生尤为重要,因此,研究人员开发了危险因素评估量表,目的是有效识别并改善个体危险因素以降低卒中发生率。最近的一项国际病例对照研究发现了 10 个可变危险因素<sup>[3]</sup>,与缺血性卒中相关的危险因素分别为:高血压、吸烟、腰臀比、饮食、体育运动、糖尿病、大量饮酒、心理压力和抑郁、心脏疾病、载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A1 比值;出血性卒中的危险因素为:高血压、吸烟、腰臀比、饮食、和大量饮酒。

### 1.1 不可变危险因素

不可变危险因素包括年龄、性别、种族。

一般来讲,卒中的发生率随着年龄增加而升高,55 岁以后,年龄每增加 10 岁,卒中发生率增加 2 倍,20~54 岁年龄组人群的卒中发生率在 1993/1994 年为 12.9%,到 2005 年为 18.6%。出血性卒中患者卒中的发生率在 45 岁以后开始上升<sup>[5]</sup>。

性别与卒中的关系与年龄有关。年轻时,女性卒中风险高于男性,年老时,男性卒中风险略高于女性。综合来看,由于女性平均寿命高于男性,其总体卒中风险也略高于男性。一项在欧洲 8 国开展的研究表明男性卒中风险每年增减 9%,而女性卒中风险每年增加 10%<sup>[5]</sup>。

黑色人种的卒中风险和卒中后死亡率都高于同龄的白色人种。年轻黑人脑实质出血和蛛网膜下腔出血的发生率远高于同龄白种人。REGARD 研究指出这种差异可能是由于黑色人种高血压、糖尿病、肥胖等的患病率较高<sup>[6]</sup>。有趣的是,虽然初次卒中与种族有明显关系,卒中复发与种族并无明确关系。

### 1.2 可变危险因素

可变危险因素的重要性在于通过干预措施可有效降低卒中的发生,可变危险因素可进一步分为疾病因素和行为因素。高血压、糖尿病、高血脂和吸烟这些因素都已经研究的相对透彻,对新的危险因素的研究仍是现在研究的热点。

**1.2.1 高血压** 高血压与卒中呈现出显著的线性关系,因而成为卒中可变危险因素中最重要的一

个。在 INTERSTROKE 中研究指出高血压导致的卒中占有所有卒中的 54%,而且高血压对出血性卒中的影响更大。即便在未诊断为高血压的人群中,血压水平越高,患卒中的风险也越高<sup>[4]</sup>。最近的研究表明除平均血压水平外,个体的血压水平的变化与卒中的发生密切相关。

**1.2.2 糖尿病** 糖尿病是导致卒中的独立危险因素,糖尿病患者的卒中风险是普通人的 2 倍,且有 20% 的糖尿病患者死于卒中。糖尿病患病时间与卒中风险有关,糖尿病患病时间与缺血性卒中相关,与无糖尿病人群相比,患病 0~5 年人群相对危险度为 1.7,患病 5~10 年相对危险度为 1.8,患病 10 年以上相对危险度高达 3.2。研究表明,相比单纯控制血糖水平,加强生活方式的干预并结合药物治疗可有效降低卒中风险<sup>[7]</sup>。

**1.2.3 房颤和房性心脏病** 房颤很早就被作为导致卒中的重要危险因素。在过去的 30 年间,由房颤导致的卒中增加了近 3 倍。一直以来我们都认为房颤造成卒中的机制是纤颤的左心房里的血液形成血栓,血栓脱落后随血液循环进入脑血管导致卒中,但是最近的研究结果并不支持这一说法。1)房颤与卒中发生时间的关系并不明显,研究表明有 1/3 的患者在卒中发生前并没有在持续数月的心电监护中捕捉到房颤的发生。2)其他的阵发性室上性心动过速也可以导致卒中的发生。3)携带与房颤有关的基因突变(如利钠肽前体 A 基因)的患者在房颤发生前即可有卒中的发作<sup>[8]</sup>。另外,有研究证实在没有被诊断为房颤的患者中,心房功能衰减的指标与血栓栓塞型卒中有明显关系,这意味着即使没有房颤,左心房也会形成栓子<sup>[9]</sup>。以上这些研究结果都表明有效评估心房功能衰减相关酶和心脏节律的重要性。

**1.2.4 高血脂** 血脂异常与卒中风险的关系相对复杂,总胆固醇水平的升高可增加患缺血性卒中的风险,而高密度脂蛋白水平的升高可以降低缺血性卒中发生的风险。研究发现,血脂异常与卒中风险的关系取决于卒中的类型,相比其他类型,胆固醇升高更容易引起大动脉闭塞型缺血性卒中,而且胆固醇水平与出血性卒中呈反比,即胆固醇水平越低,脑出血的风险越高<sup>[10]</sup>。总体来说,他汀类药物的使用在没有明确增加脑出血风险的基础上降低了总卒中与缺血性卒中的患病风险,但对之前有过脑出血、小血管疾病和淀粉样脑血管病史的特定

人群,他汀类药物的使用可能增加脑出血的风险。

**1.2.5 久坐、饮食、肥胖和代谢综合征** 锻炼可降低人群患卒中的风险以及卒中后死亡的风险,原因可能是锻炼可降低患高血压、糖尿病、肥胖的风险。

饮食可影响卒患病风险,也可影响如糖尿病、高血压、高血脂等卒中危险因素。如盐的摄入可增加患卒中和高血压的风险,而钾的摄入可降低此风险。地中海风格饮食,或者大量摄入蔬菜、水果可降低卒中风险<sup>[11]</sup>。

肥胖可增加卒中风险,且与某些卒中危险因素相关,如高血压和糖尿病。相比整体肥胖(指标为体重指数),识别腹型肥胖(指标为腰臀比)这一导致卒中的主要危险因素正日益得到重视。

代谢综合征包括肥胖、血脂异常、高血压前期和糖耐量异常。虽然代谢综合征与心血管疾病风险关系明确,其与卒中风险的关系似乎也在增加,但这一关系还没有得到充分论证。考虑到代谢综合征里包含的因素都与卒中相关,因此这些因素组合起来应该与卒中风险相关<sup>[12]</sup>。

**1.2.6 酒精摄入、滥用非法物质和吸烟** 饮酒与卒中的关系取决于卒中的类型。饮酒与缺血性卒中呈 J 型关系,即轻度及中度饮酒(男性每天 $\leq 2$ 杯,女性每天 $\leq 1$ 杯)为卒中的保护性因素,而重度饮酒可增加卒中风险<sup>[13]</sup>。饮酒与出血性卒中呈线性关系,即使少量饮酒也可增加卒中风险。饮酒与高血压相关,在高血压患者中,饮酒者的血压控制水平更差。

滥用非法物质,包括可卡因、海洛因、安非他明、迷幻药可增加缺血性和出血性卒中风险。吸烟仍是卒中的主要危险因素,在烟龄与卒中的剂量反应关系中,吸烟可使卒中的风险增加一倍。戒烟可快速降低卒中风险,研究表明,在戒烟 2~4 年后吸烟带来的卒中风险几乎消失<sup>[14]</sup>。

**1.2.7 炎症与感染** 很多炎症标记物提示卒中的风险增加,一项 Meta 分析发现 C-反应蛋白(CRP)水平与缺血性卒中有中度相关关系<sup>[15]</sup>。遗传学研究并没有证实 CRP 水平与卒中间的关系,一项研究表明 CRP 基因的单核苷酸多态性与 CRP 水平的增加有关,但是这种多态性与卒中风险的增加并没有关系。由于动脉粥样硬化的斑块里富含巨噬细胞和炎症介质,炎症标记物也许只是反映了其他因素导致的动脉粥样硬化这一事件。但也有一些证据表明 CRP 可直接导致卒中风险增加<sup>[16]</sup>。例

如,CRP 单体可与其他炎症介质互相作用激活血管内皮细胞血小板和其他补体蛋白,通过这种机制直接导致卒中风险增加。

最近研究表明慢性感染是卒中的潜在危险因素,急性感染是卒中的触发因素,另外感染也影响斑块的厚度和认知水平<sup>[17]</sup>。一项病例交叉分析发现,近期因感染住院可增加卒中风险。随着住院间期的缩短,卒中的风险增加,时间窗为 30d 时风险比为 7.3,时间窗为 14d 时风险比为 8.0,这表明感染住院对卒中发生的影响随时间消减。另外有证据表明呼吸道和泌尿道感染可增加卒中风险,而接种疫苗可有效预防卒中<sup>[18]</sup>。因此,每年接种流感疫苗可降低卒中发生,对卒中高危人群接种疫苗是有效预防手段。另有证据指出严重的败血症可导致房颤发生,进而增加卒中风险。急性感染过后,机体长期处在促炎症反应状态,这可增加卒中风险。例如,肺炎后心脏疾病的风险增高,同样也可导致卒中增加。丹麦的一项研究指出感染后的 3~15d 是最容易发生卒中的时期<sup>[19]</sup>。卒中的触发因素还包括空气污染,这是一个新发现的卒中危险因素,长期暴露在污染环境下可增加卒中的发生。PM<sub>2.5</sub> 是最初发现的与卒中相关的污染因子,后来又有研究发现 PM<sub>10</sub> 的增加与当天卒中数量 1.03% 的增加有关<sup>[20]</sup>。有 Meta 分析指出,PM<sub>2.5</sub> 的暴露量每增加  $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ ,卒中风险就增加 6%,卒中死亡率增加 12.5%<sup>[21]</sup>。

## 2 遗传因素

遗传因素可增加卒中风险,其机制如下:1)一些特殊的少见的基因变异可导致以卒中为主要表现的综合征(伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病);2)基因变异导致的多系统疾病,而卒中是几大主要症状之一(如镰状细胞贫血);3)基因多态性中的常见变异也与卒中相关(如 9p21 的变异);4)与遗传相关的卒中传统危险因素,如房颤、糖尿病、高血压等。利用全基因组 SNP 数据的最新估计显示心源性疾病的遗传度(32.6%)和大血管病变(40.3%)相似,小血管病变的遗传度更低(16.1%)。家族性卒中史使卒中的风险提高了 30%<sup>[22]</sup>,年轻卒中患者更可能有患卒中中的一级亲属,女性卒中患者有家族史的更多。

### 2.1 以卒中为主要症状的单基因疾病

伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性

遗传性脑动脉病,是一种成年发病的遗传性微小动脉疾病。临床特点为反复发作的脑缺血性小卒中、进行性智能减退及精神异常,某些患者在疾病早期出现偏头痛。头颅 MRI 检查中发现脑深部白质和灰质核团腔隙性脑梗死以及白质脑病,其中颞极的白质损害最具特征性。脑病理改变是出现腔隙性脑梗死和脱髓鞘改变,而特征性病理改变是微小动脉的平滑肌细胞表面出现颗粒状嗜银物质。本病的致病基因定位于 19q12 的 Notch 基因,其中大部分是错义突变,改变了半胱氨酸残基在细胞外受体的表达。虽然有缺陷受体通常不干扰表型信号的表达,但它们已被证明在小动脉的基底层中积累。皮肤活检显示嗜银颗粒物质可以特异性诊断,有时可帮助在影像学上只有微小病变的患者和常见突变为阴性的患者确诊本病。其它单基因突变引起卒中的疾病还包括伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体阴性遗传性脑动脉病、动脉迂曲综合征和家族性淀粉样脑血管病<sup>[23]</sup>。

## 2.2 多系统受累的单基因疾病

镰状细胞贫血导致的脑血管综合征已被广泛认知,6%的儿童卒中患者合并本病,约有 25%的镰状细胞贫血患者在 45 岁左右时会发生卒中。如果得不到有效治疗,卒中的再发风险高达 90%。各种各样的无症状梗死更为常见,它们同样可以影响认知水平和学业表现<sup>[24]</sup>。

法布瑞氏症是因 X 染色体连锁的遗传疾病。它主要是因制造  $\alpha$ -半乳糖苷醇素的基因发生缺陷,无法代谢的脂质堆积在细胞内的溶小体,进而引发心脏、肾脏、脑血管及神经病变。病变累及大血管和小血管,尤其影响前循环血管,并可发生在年轻卒中患者中。有关本病的研究指出 25 到 44 岁男性患者发生卒中的概率为普通男性的 12 倍<sup>[25]</sup>。

## 2.3 与普通缺血性卒中相关的基因

新的证据表明遗传与缺血性卒中的风险有关,已发现数个有关的遗传变异。凝血相关的基因突变已被广泛研究。有研究证实卒中与血型基因 ABO(rs505922)的基因突变有关,这种突变导致凝血因子-血管性血友病因子和因子 8 水平增加,这种关联在大血管卒中和心源性栓塞导致的卒中中更为显著。其它的特殊的亚型遗传变异也被逐步认识。在一项分析中发现 PITX2 和 ZFH3 基因与心源性栓塞有关,HDAC9 基因和 9p21 位点与大动

脉卒中有关,另有研究表明 1 号染色体 TSPAN2 基因附近的一个位点也与大动脉卒中相关。一项全基因组关联研究的单独荟萃分析发现了叉头状转录因子 FOXF2 基因附近的一个位点 6p25(rs12204590)与各种类型卒中和小血管病变相关<sup>[26]</sup>。在年轻患者中 FOXF2 的缺失与广泛的白质疾病相关,其他叉头转录因子(FOXC1)突变与白质病变相关。小鼠功能性实验也证实 FOXF2 缺失与脑梗死、反应性胶质细胞增生和微出血有关。迄今为止,许多研究都集中在常见的遗传变异上。然而,最近的研究证实,低频遗传变异(例如,等位基因频率 <5%)可能导致大血管和小血管卒中的危险。例如 GUCY1A3,已被证实与早期心肌梗死相关,同时也与大血管卒中相关,这个基因编码可溶性鸟苷酸环化酶的  $\alpha 1$  亚基,在 NO 诱导的血管舒张和血小板抑制中发挥作用<sup>[27]</sup>。另一个编码 GTP 环化水解酶 1 的基因 GCH1,被证实与小血管卒中相关。因此,罕见的变异可能解释了卒中风险中的一些无法解释的遗传性问题。染色体 9p21 变异与冠状动脉疾病和心肌梗死密切相关,有研究评价了该区域的 15 个单核苷酸多态性,经调整后的分析发现有 6 个与动脉粥样硬化或大血管卒中有关,该研究指出由 9p21 区域单核苷酸多态性导致的大血管卒中的人群归因危险度为 20%。

## 3 卒中预防的应对策略

卒中的预防是通过对人群的某个或数个危险因素进行干预从而达到降低卒中发生率的过程,可以分为 3 个层次:1)原始预防应用范围最广,通过倡导健康的生活方式,降低卒中危险因素的发生。2)初级预防是针对未患卒中或短暂性脑缺血发作的个体的危险因素进行干预,从而降低发生首次卒中的风险。3)次级预防是最具针对性的,对已发生过卒中的人群进行干预,降低再发卒中的风险。

### 3.1 普适方式

降低终生心血管疾病(CVD)风险的基石是行为矫正。针对行为矫正的预防措施特别适合大规模干预,如公共卫生运动。虽然并不能起到立竿见影的效果,但这种运动有可能影响包括卒中、冠状动脉疾病、心力衰竭、糖尿病、痴呆等多种疾病的发生。最近提出了一种更具体的以人群为基础的心血管预防措施—复方制剂。一项健康成人参与的随机、双盲、随机对照临床试验发现,复方制剂有利

于降低血压、低密度脂蛋白(LDL)、心率和尿血栓素 B2 水平(抗血小板作用),且与单药治疗相比,没有增加机体不耐受现象,这种配方在护理基础设施不发达或缺乏的地方尤其有用,其缺点是使卒中低风险人群也承受同样的治疗副作用。虽然复方制剂可有效预防心血管事件,但目前尚不清楚如何将研究结果应用在临床实践中。

### 3.2 生活方式干预

现以代谢当量为单位计算能力消耗,体力活动强度被分为 3 类。能力消耗在 1~1.5 代谢当量为不活动;1.6~2.9 代谢当量为轻度活动;3~5.9 代谢当量为中度活动;超过 6 代谢当量为剧烈活动。基于生物合理性和来自大型前瞻性队列分析和回顾性病例对照研究的证据表明在体力活动与卒中之间呈反比关系。与不积极活动的人相比,积极活动人群的卒中风险可降低 25% 到 30%。AHA / ACC 心血管疾病预防指南推荐的每周 3 到 4d,每天至少 40min 的中等强度或剧烈强度的运动是行之有效并被普遍接受的<sup>[28]</sup>。

Cochrane 的一篇综述指出坚持健康的饮食可以使卒中风险降低约 20%,一项由 71768 名参与者组成的前瞻性队列研究,第 1 次证实了西方的饮食方式,如富含高饱和脂肪、加工谷物和单糖都与卒中发病率增加有关,而坚持“谨慎饮食”,如摄入丰富的水果和蔬菜、全谷类、豆类和鱼可降低脑卒中的发病率。亦有研究指出与普通低脂饮食相比,地中海式饮食,包括大量摄取蔬菜、水果、豆类,使用橄榄油,低乳制品摄入以及少量饮用红酒可使卒中风险降低 30%。一般来说任何以植物性营养、低盐和限制饱和脂肪和单糖摄入为主的饮食,都可作为卒中的有效预防措施。

研究指出戒烟 5 年后其导致的卒中风险就可将至与不吸烟者相似。美国公共卫生服务临床实践指南建议吸烟者寻求医生的咨询、建议和进一步的支持行为,对戒烟者来说,排出医学禁忌后,建议规律使用尼古丁替代产品,如安非他酮和伐尼克兰。有 3 篇系统综述指出与安慰剂相比,使用伐尼克兰可增加心脑血管疾病风险,因此,合理的戒烟方式是结合使用行为疗法、尼古丁替代疗法,并对使用伐尼克兰的高危人群密切监测<sup>[29]</sup>。

### 3.3 靶向危险因素干预

**3.3.1 高血压** 一项 Meta 分析发现收缩压降低 10mmHg 或舒张压降低 5mmHg 可使卒中风险降低

40%。 $\beta$ -受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、钙通道阻滞剂是目前研究最为广泛的药物。AHA/ACC 指南建议高血压前期人群(收缩压 120~139mmHg 或舒张压 80~89mmHg)定期检查血压和改变生活方式,高血压患者(收缩压 > 140 mmHg 或舒张压 > 90 mmHg)中,如果年龄小于 60 岁,建议服用降压药物;对 60 岁以上没有糖尿病和肾功能衰竭病史的人群,建议将标准放宽到低于 150/90 mmHg。然而,基于年龄的血压控制建议被最近的大规模随机对照试验推翻,其指出与标准治疗组(收缩压 < 140mmHg)相比,强化治疗组(收缩压 < 120mmHg)患卒中的风险更低。

**3.3.2 糖尿病** 过于积极干预糖尿病患者的血糖水平并没有显著减少卒中的发病率,相反这可能是有害的。ACCORD(action to control cardiovascular risk in diabetes)研究中,强化降糖组的目标糖化血红蛋白水平为 < 6%,对照组为 7%~7.9%,结果发现两组脑卒中发生率无显著差异,但强化降糖组总死亡率显著增加。美国糖尿病协会 2016 年的指南指出,为预防糖尿病心血管并发症,建议将糖化血红蛋白控制在 7% 以下,对中老年人或体弱人群,这个目标可放宽至 8% 以下。对糖尿病前期人群,除部分特殊个体需要药物干预外,最主要的仍是严格的生活方式干预。

**3.3.3 高血脂** 降低胆固醇及应用他汀类药物的重要性已在数个观察性研究和临床试验证实。在卒中的初级预防试验中,几种他汀类药物都可不同程度使卒中风险降低 11%~40%。一项随机多中心的研究,纳入了 20536 名冠心病患者、外周血管疾病患者或糖尿病患者,发现辛伐他汀组与安慰剂组相比,5 年卒中风险降低了 25%。有关血脂干预与卒中的 Meta 分析表明低密度脂蛋白胆固醇每降低 1mmol/L,缺血性脑卒中的风险就可降低 20%<sup>[30]</sup>。他汀类药物在脑卒中二级预防中也具有显著作用,研究表明在有卒中史的人群中,与安慰剂组相比,辛伐他汀组的心脑血管事件或死亡风险降低了 5%。他汀类药物对不同亚型的卒中都具有降低风险的作用。因此,所有缺血性卒中患者都应接受他汀类药物治疗。

**3.3.4 抗血小板治疗** 在卒中的二级预防中,有大量证据支持抗血小板治疗对预防复发性卒中的作用。但在卒中的初级预防中,很少有证据支持抗

血小板药物的应用。抗血栓试验协作组在 2009 年进行的一项血管疾病 Meta 分析发现阿司匹林对卒中发病率无显著影响<sup>[30]</sup>。美国预防服务工作小组在 2015 年发布的有关阿司匹林预防心血管疾病的方案也可用于卒中的初级预防,他们建议 50 ~ 59 岁高危人群使用阿司匹林预防心血管疾病。目前还没有证据证明联合使用两种抗血小板药物在卒中的初级预防中是有效的。

#### 4 小结与展望

卒中为世界各国尤其是发展中国家带来巨大的经济负担,尤其随着现代人生活节奏的加快、生活压力的增大和饮食结构的西方化,卒中的发病率居高不下。近年来,通过各种基础及临床试验,对中风危险因素的认识和预防取得了巨大进展,并对卒中各亚型的危险因素有了进一步的认识。研究已证实,高血压、高血脂、糖尿病等是动脉粥样硬化性卒中的危险因素,而房颤与心脏病与心源性卒中有关。并有研究从基因突变的角度解释了卒中的发生机制,遗传学研究也提出了探索卒中发病机制的新途径。这些研究表明,未来精准医学将帮助临床医生更好地认识及治疗脑血管疾病。针对危险因素,研究者提出了可有效降低卒中风险的几种药物和行为治疗方法。降血压、应用他汀类药物、抗血小板治疗、抗凝治疗、颈动脉血运重建和改变饮食习惯都能降低各种脑卒中风险,包括戒烟和适当进行体育活动在内的行为干预也可有效降低卒中风险。其它预防方法包括,在卒中风险人群中应用复方制剂、在护理工作中注意风险评估以及在卒中诱因发生后的高危时间段内密切监测等。

#### 参考文献:

[1] Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, et al. Forecasting the future of stroke in the United States; a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44 (8): 2361-2375. DOI: 10.1161/STR.0b013e31829734f2.

[2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update; a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131: e29 - 322. DOI: 0.1161/CIR.000000000000152.

[3] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45 (12): 3754-3832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.

[4] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (2): 167-176. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.

[5] Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project [J]. *Stroke*, 2009, 40 (7): 2319-2326. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547869.

[6] Yiin GS, Howard DP, Paul NL, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study [J]. *Circulation*, 2014, 130 (15): 1236-1244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942.

[7] Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus; a systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162 (11): 765-776. DOI: 10.7326/m14-2221.

[8] O'Neal WT, Kamel H, Kleindorfer D, et al. Premature atrial contractions on the screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke: the reasons for geographic and racial differences in stroke study [J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 47 (1): 53-58. DOI: 10.1159/000448619.

[9] Kamel H, Okin PM, Elkind MS, et al. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model [J]. *Stroke*, 2016, 47 (3): 895-900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.

[10] Lauer A, Greenberg SM, Gurol ME. Statins in intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17 (8): 46. DOI: 10.1007/s11883-015-0526-5.

[11] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (14): 1279-1290. DOI: 10.1056/NEJMoal200303.

[12] Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9921): 970-983. DOI: 10.1016/S0140-

- 6736(13)61836-X.
- [13] Rantakmi SH, Laukkanen JA, Sivenius J, et al. Alcohol consumption and the risk of stroke among hypertensive and overweight men [J]. *J Neurol*, 2013, 260 (2) : 534-539. DOI:10. 1007/s00415-012-6672-6.
- [14] Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women [J]. *Stroke*, 2008, 39 (9) : 2439-2443. DOI:10. 1161/STROKEAHA. 107. 510073.
- [15] Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9709) : 132-140. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (09) 61717-7.
- [16] Chen B, Chen J, Huang W. Genetic variants in C-reactive protein and ischemic stroke susceptibility [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70 (3) : 1585-1590. DOI: 10. 1007/s12013-014-0099-x.
- [17] Elkind MS, Luna JM, Moon YP, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness: the northern Manhattan study [J]. *Stroke*, 2010, 41 (3) : e117-e122. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 109. 571299.
- [18] Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, et al. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis [J]. *Chest*, 2014, 146 (5) : 1187-1195. DOI:10. 1378/chest. 14-0003.
- [19] Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2015, 313 (3) : 264-274. DOI: 10. 1001/jama. 2014. 18229.
- [20] Tonne C, Halonen JI, Beevers SD, et al. Long-term traffic air and noise pollution in relation to mortality and hospital readmission among myocardial infarction survivors [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2016, 219 (1) : 72-78. DOI:10. 1016/j. ijheh. 2015. 09. 003.
- [21] Scheers H, Jacobs L, Casas L, et al. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke: meta-analytical evidence [J]. *Stroke*, 2015, 46 (11) : 3058-3066. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 115. 009913.
- [22] Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (3) : 472-495. DOI:10. 1161/CIRCRESAHA. 116. 308398.
- [23] Menezes Cordeiro I, Nzwalo H, Sá F, et al. Shifting the CARASIL paradigm: report of a non-Asian family and literature review [J]. *Stroke*, 2015, 46 (4) : 1110-1112. DOI:10. 1161/STROKEAHA. 114. 006735.
- [24] Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, et al. Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5: CD012389. DOI: 10. 1002/14651858. CD012389. pub2.
- [25] Mehta A, Ginsberg L; FOS Investigators. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2005, 94 (447) : 24-27. DOI: 10. 1111/j. 1651-2227. 2005. tb02106. x.
- [26] Malik R, Traylor M, Pulit SL, et al. Low-frequency and common genetic variation in ischemic stroke: The METASTROKE collaboration [J]. *Neurology*, 2016, 86 (13) : 1217-1226. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000002528.
- [27] Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction [J]. *Nature*, 2013, 504 (7480) : 432-436. DOI: 10. 1038/nature12722.
- [28] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 129 (25 Suppl 2) : S76 - S99. DOI: 10. 1161/01. cir. 0000437740. 48606. dl.
- [29] Chelladurai Y, Singh S. Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2014, 5 (4) : 167-172. DOI: 10. 1177/2042098614530421.
- [30] Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A Systematic Evidence Review for the U. S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164 (12) : 804-813. DOI:10. 7326/m15-2113.

(收稿日期 2017-07-28)

(本文编辑:石俊强)