

中国脑血管病一级预防指南 2015

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

2004—2005 年完成的全国第 3 次死因回顾性抽样调查报告显示,脑血管病已跃升至我国疾病死因的首位^[1]。急性脑血管病(脑卒中)是单病种致残率最高的疾病,其高发病率、高死亡率和高致残率给社会、家庭和患者带来沉重的负担和巨大的痛苦。尽管近年来脑血管病的诊疗技术已有很大进展,并较大程度地改善了患者的预后,但是由于绝大部分脑卒中患者的病理生理过程无法逆转,因此,减少脑血管病经济负担的最佳途径还是预防,特别应强调一级预防,即针对脑血管病的危险因素积极地进行早期干预预防,减少脑卒中的发生。2005 年《中国脑血管病防治指南》^[2]已经向全国推广使用,其中包括脑血管病的一级预防建议。2010 年中华医学会神经病学分会脑血管病学组对该“指南”进行了全面修订,发布了《中国脑卒中一级预防指南 2010》^[3]。基于近几年国内外的研究进展和国外指南的更新^[4],2014 年末,中华医学会神经病学分会脑血管病学组再次对“一级预防指南”进行了更新修订,参考文献截至 2014 年 12 月。

2015 版指南撰写组复习了大量国内外相关文献,对脑血管病相关危险因素进行了背景综述并提出推荐意见,经国内多位专家几次讨论后定稿。推荐级别和证据级别的标准与《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5]一致。相较 2010 版指南,本版指南增加了偏头痛、遗传因素和首次脑卒中风险的评估与预警 3 部分新的内容,其他各种危险因素与 2010 版指南相同。

高血压

研究证实,脑卒中发病率、死亡率的上升与血压升高关系密切,高血压是脑卒中的主要危险因素,血

压和脑卒中风险的关系是连续、分级、一致、独立、可预测的,而且在病因学上有显著性;血压越高,脑卒中风险越高^[6]。《中国高血压防治指南 2010》^[7]指出,在控制其他危险因素后,收缩压每升高 10 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),脑卒中的相对发病危险增加 49%;舒张压每升高 5 mmHg,脑卒中相对发病危险增加 46%。

高血压的治疗目标主要是提高控制率以减少脑卒中等合并症的发生。患者收缩压与舒张压的达标同等重要,但重点应放在收缩压的达标上。健康的生活方式对防治高血压非常重要,特别是正常血压高值者(收缩压 120 ~ 139 mmHg 或舒张压 80 ~ 89 mmHg)建议应用非药物或调整生活方式以降低血压^[8]。早期或轻度高血压患者应首先采用改变生活方式治疗,3 个月效果仍不佳者,应加用抗高血压药物治疗。一旦患者开始应用抗高血压药物治疗,需按时随诊,及时调整用药或剂量,直至达到目标血压水平。具体方法及要求与《中国高血压防治指南 2010》^[7]一致。

在有高心血管风险糖尿病患者参加的 ACCORD(the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 血压试验结果显示,强化血压控制(收缩压 < 120 mmHg)较标准控制(< 140 mmHg)降低脑卒中风险更加显著($HR = 0.59$; $95\% CI 0.39 \sim 0.89$),但经后续大样本人群研究发现,强化降压对控制脑卒中风险并无额外受益^[9]。虽然控制血压对降低脑卒中风险无异议,但目前尚无明确证据表明哪类降压药对预防脑卒中有独特疗效。因此,若能有效降压,各类抗高血压药物均应推荐以降低脑卒中风险。血压降低的目标因患者特点及合并症不同有所差异。药物基因组学可能对抗高血压个体化选择用药预防脑卒中有所助益。

当前我国各级医院成年人首诊测量血压制度仍不完善,但与诊室血压相比,家庭自测血压可以在患者的日常生活环境下,提供长时间的测量数据和日常血压的变异数据,且便于推广、重复性强,应积极推荐。在一般人群、初级保健人群和高血压患者中,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.08.003

通信作者:王文志,100050 首都医科大学附属北京天坛医院,北京市神经外科研究所,Email: qgnfbwwz@163.com;龚涛,100730 北京医院神经内科,Email: qb20598@sina.com;刘鸣,610041 成都,四川大学华西医院神经内科,Email: wyplmh@hotmail.com;蒲传强,100853 北京,解放军总医院神经内科,Email: pucq30128@sina.cn

最近几项前瞻性研究的荟萃分析显示家庭自测血压对心脑血管疾病的发病率及死亡率的预测价值优于诊室血压^[10]。

我国社区对高血压的筛查及治疗亦显不足,需要制定、监测和实施能够改善患者治疗依从性的课题项目。基于药物基因组学的个体化降压治疗等方面尚有待进一步研究。最近证据指出除血压均值增高可引起脑卒中风险增加外,个体血压的变异性也会导致其风险增加^[11],因此,进一步进行的有关脑卒中风险降低获益治疗的研究应集中在降低个体内的血压变异性方面。

推荐意见:(1)各级医院需建立成年人首诊测量血压制度,各地应积极建立示范社区,及时筛查新发高血压患者并给予治疗和随访;30岁以上者每年应至少测量血压1次,高血压患者应严格监测血压,规律药物控制治疗,及时调整用药剂量(I级推荐,A级证据)。积极推荐家庭自测血压以促进血压控制(I级推荐,A级证据)。(2)早期或轻度高血压患者首先采用改变生活方式治疗,3个月效果仍不佳者,应加用抗高血压药物治疗。中度以上高血压患者除应改进饮食习惯和不良生活方式外,应进行持续、合理的药物治疗(I级推荐,A级证据)。(3)降压目标:普通高血压患者应将血压降至 $<140/90$ mmHg;伴糖尿病或肾病的高血压患者依据其危险分层及耐受性还可进一步降低(I级推荐,A级证据)。老年人(≥ 65 岁)收缩压可根据具体情况降至 <150 mmHg(I级推荐,A级证据);但如能耐受,应进一步降低(I级推荐)。(4)正常血压高值者(收缩压 $120 \sim 139$ mmHg或舒张压 $80 \sim 89$ mmHg)应促进健康生活方式并每年筛查高血压(I级推荐,A级证据);如其伴有充血性心力衰竭、心肌梗死、糖尿病或慢性肾病者,应给予抗高血压药物治疗(I级推荐,A级证据)。(5)若能有效降压,各类抗高血压药物均应推荐以降低脑卒中风险。具体药物选择应基于患者特点和药物耐受性进行个体化治疗(I级推荐,A级证据)。

吸 烟

吸烟是缺血性脑卒中的一项强有力的危险因素,可使其风险增加近1倍^[12],使蛛网膜下腔出血的风险增加2~4倍^[13]。研究证实被动吸烟同样也是脑卒中的一个重要危险因素,其风险几乎是主动吸烟的2倍^[14]。去除年龄、性别、高血压、心脏病和糖尿病史的影响后,长期被动吸烟者脑卒中的发病

风险比不暴露于吸烟环境者的相对危险增加1.82倍,但也有一项研究发现被动吸烟与脑卒中无关^[15]。有研究还表明,社区禁烟令的颁布与降低脑卒中风险相关^[16]。

国内有研究指出,戒烟可使脑卒中和其他心血管事件的发生风险迅速降低,可降至接近却无法达到从不吸烟者的水平^[17]。中老年人群既是脑卒中的高危人群,也可能是戒烟的最大受益群体^[18]。尽管持久戒烟难以做到,但目前已经出现针对尼古丁依赖切实有效的行为干预与药理学治疗措施^[19]。在一项荟萃分析中,尼古丁替代药物、安非他酮与伐尼克兰的化学惰性均优于对照药物,但是伐尼克兰在直接比较中优于其他任何一项积极干预措施^[20]。最新证据表明,相较于尼古丁替代药物,伐尼克兰的成本效益比也许更高^[21]。

推荐意见:(1)吸烟者应戒烟,动员全社会参与,在社区人群中采用综合性控烟措施对吸烟者进行干预,包括:心理辅导、尼古丁替代疗法、口服戒烟药物等(I级推荐,A级证据)。(2)不吸烟者应避免被动吸烟(I级推荐,B级证据)。(3)继续加强宣传教育,提高公众对主动与被动吸烟危险性的认识。促进各地政府部门尽快制定公共场所禁止吸烟法规;在办公室、会议室、飞机、火车等公共场所设立禁烟区和特定吸烟区,以减少吸烟的危害(II级推荐,B级证据)。

糖尿病

糖尿病是脑卒中的独立危险因素,糖尿病可以将脑卒中的风险增加1倍以上,而大约20%的糖尿病患者最终将死于脑卒中。糖尿病患病期间同样增加非出血性脑卒中的风险(患病期间每年增加3%)^[22]。对于那些糖尿病前期患者,空腹高血糖水平与脑卒中的风险相关^[23]。在纳入3 298名无脑卒中病史社区居民的北曼哈顿研究(the Northern Manhattan Study, NOMAS)中,572例有糖尿病史、其中的59%(338名)有空腹血糖水平升高^[24]。

美国糖尿病协会已经建议将糖化血红蛋白目标值降为 $<7.0\%$,以预防2型糖尿病患者的长期微血管并发症^[25]。国内的一项荟萃分析提供了一些糖尿病患者亚组分析的支持性证据。在649项研究中确定了9项相关试验,其提供了59 197例患者及2 037例脑卒中事件的相关数据^[26]。与常规治疗相比,强化血糖控制对脑卒中发病率并无显著影响($RR = 0.96, 95\% CI 0.88 \sim 1.06; P = 0.445$);然而

通过分层分析发现,强化降糖获益发生在体重指数 $>30 \text{ kg/m}^2$ 的糖尿病患者中($RR = 0.86, 95\% \text{ CI } 0.75 \sim 0.99; P = 0.041$)。

目前认为高血糖合并高血压可以明显增加糖尿病并发症的发生,并发症中包括脑卒中^[27]。一项荟萃分析研究纳入了 37 760 例 2 型糖尿病或空腹血糖/糖耐量受损患者,其根据血压达标值分为收缩压 $\leq 135 \text{ mmHg}$ 与收缩压 $\leq 140 \text{ mmHg}$ 两组,并随访至少 1 年,强化血压控制组全死因死亡率降低了 10% ($OR = 0.90, 95\% \text{ CI } 0.83 \sim 0.98$)、脑卒中风险降低了 17%,但严重不良反应发生率增加了 20%^[28]。另一项荟萃分析研究纳入的 73 913 例糖尿病患者(暴露人年为 295 652)被随机分配在 31 项干预性试验中,更为积极的治疗可降低脑卒中发生率达 9% ($P = 0.006$)。与一般血压控制治疗相比,强化降压可降低脑卒中风险达 31% ($RR = 0.61, 95\% \text{ CI } 0.48 \sim 0.79$)^[29]。在糖尿病伴有血压升高的人群中,目前现有随机对照试验的证据是尚不能支持降压的目标值应低于标准血压水平^[30]。

对高心血管疾病风险人群、包括糖尿病患者应用他汀类药物或其他单个药物治疗的临床试验中,现有数据不足以表明该项药物治疗对减少脑卒中发生的有效性。但医学研究委员会/英国心脏基金会(Medical Research Council/British Heart Foundation)的心脏保护研究(Heart Protection Study, HPS)却发现,高风险患者在现有治疗方案基础上联合他汀类药物能使严重心血管事件发生率降低 24% ($95\% \text{ CI } 19 \sim 28$)^[31]。国内的一项荟萃分析调查了贝特类药物对于 37 791 例脑卒中患者(其中一些患者伴随糖尿病史)的影响作用^[32]。总体而言,贝特类药物治疗与脑卒中风险降低无显著相关性($RR = 1.02, 95\% \text{ CI } 0.90 \sim 1.16; P = 0.78$)。然而亚组分析表明,贝特类药物治疗在糖尿病、心血管病及脑卒中患者中降低致死性脑卒中风险($RR = 0.49, 95\% \text{ CI } 0.26 \sim 0.93; P = 0.03$)。

推荐意见:(1)有脑血管病危险因素的人应定期检测血糖(I级推荐),必要时测定糖化血红蛋白、糖化血浆白蛋白或糖耐量试验。(2)糖尿病患者应改进生活方式,首先控制饮食,加强体育锻炼。2~3个月血糖控制仍不满意者,应使用口服降糖药或胰岛素治疗。(3)糖尿病合并高血压患者应严格控制血压在 140/90 mmHg 以下,可依据其危险分层及耐受性进一步降低(I级推荐,A级证据)。(4)糖尿病患者在严格控制血糖、血压的基础上,联合他

汀类调脂药可有效降低脑卒中的风险(I级推荐,A级证据)。不推荐他汀类药物与贝特类药物联合应用预防脑卒中(B级证据)。

心房颤动

国外研究显示调整其他血管危险因素后,单独心房颤动(atrial fibrillation)可以增加脑卒中风险的 4~5 倍^[33]。我国 14 个省市共 29 079 人的流行病学调查资料显示,心房颤动的人群发病率为 0.77%,男性略高于女性。心房颤动患者的脑卒中发生率达 12.1%,以缺血性脑卒中为主,明显高于非心房颤动人群的 2.3% ($P < 0.01$)^[34]。

心房颤动患者依据其年龄及相关的血管疾病,脑卒中的绝对风险有 20 倍的波动。心房颤动患者应采用脑卒中危险分层和出血危险分层作为抗栓策略的依据^[35]。相比于 CHADS₂ 量表,更为复杂的 CHA₂DS₂-VASc 量表改善了应用 CHADS₂ 量表评价为低至中等风险(0~1分)患者的脑卒中危险分层^[36]。HAS-BLED 评分有助于评估华法林治疗心房颤动相关出血的危险分层,评分为 0~2 分属于出血低危人群,评分 ≥ 3 分属于出血高危人群^[37]。

前期的临床随机试验已经肯定了华法林抗凝治疗对于降低心房颤动患者脑卒中发生风险的价值。新版心房颤动管理指南全面推荐了 3 种新型口服抗凝药用于非瓣膜性心房颤动患者的脑卒中预防:直接凝血酶抑制剂达比加群、Xa 因子直接抑制剂利伐沙班及阿哌沙班。这些药物的优点是可固定剂量给药,使用方便,无需监测抗凝活性,与药物和食物相互作用少,安全性良好等。

长期抗凝治疗随机评价(the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy, RELY)研究显示,在预防中-高危人群(CHADS₂ 平均评分为 2.1 分)脑卒中和系统性栓塞方面,达比加群 150 mg 每日 2 次的疗效优于华法林,可显著减少缺血性脑卒中危险,而达比加群 110 mg 每日 2 次的疗效不劣于华法林。重要的是,两种剂量达比加群的颅内出血风险均显著低于华法林。然而,两组大出血风险相似,达比加群组的心肌梗死和消化道出血发生率高于华法林组^[38]。

利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动的疗效比较研究发现,对高危人群(CHADS₂ 评分 ≥ 2 分,平均 3.5 分)患者,利伐沙班(20 mg,每日 1 次)对预防脑卒中和系统性栓塞的疗效不劣于华法林,且颅内出血和致死性出血发生率均低于华法林^[39]。

阿哌沙班减少心房颤动患者脑卒中及其他血栓栓塞性事件风险 (the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, ARISTOTLE) 研究显示,在中-高危人群 (CHADS₂ 平均评分为 2.1 分) 中,阿哌沙班预防脑卒中和系统性栓塞的疗效优于华法林,可显著降低大出血、全因死亡及颅内出血的风险。亚组分析显示,阿哌沙班的疗效主要来自那些伴有脑卒中/TIA 史的患者,而对于无脑卒中/TIA 史的患者其预防效果和华法林相当^[40]。

抗血小板药物对心房颤动患者预防心源性脑卒中的作用虽不如抗凝剂,但仍优于安慰剂。2009 年公布的 ACTIVE-A (the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events-A) 试验结果显示对于不愿意或者不能应用华法林的患者,联合应用阿司匹林和氯吡格雷治疗比单独应用阿司匹林治疗主要终点事件(脑卒中、心肌梗死、栓塞和血管性死亡)的发生率降低了 11%,脑卒中的发生率降低了 28%^[41]。

左心耳封堵术已被评估为非瓣膜性心房颤动患者脑卒中预防的一种替代疗法^[42]。一项随机比较经皮左心耳 WATCHMAN 封堵器与华法林治疗的研究结果显示,经过平均 18 个月的随访期,左心耳封堵术组对于主要结局事件(包括缺血性或出血性脑卒中、心脏性或不明原因死亡或全身性栓塞)的预防效果不劣于华法林组。

推荐意见:(1)40 岁以上的成年人应定期体检,早期发现心房颤动。确诊为心房颤动的患者,应积极找专科医师治疗。对于年龄 > 65 岁的患者,建议在初级医疗保健机构通过脉搏评估联合常规心电图检查进行心房颤动筛查 (II 级推荐, B 级证据)。(2)应根据心房颤动患者的绝对危险因素分层、出血风险评估、患者意愿以及当地医院是否可以进行必要的抗凝监测,决定进行何种抗栓治疗 (I 级推荐)。(3)瓣膜性心房颤动患者,如 CHA₂DS₂-VAS_c 评分 ≥ 2 且出血性并发症风险较低的人群,建议长期口服华法林抗凝治疗 [国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 目标值范围在 2~3; I 级推荐, A 级证据]。(4)非瓣膜性心房颤动患者,CHA₂DS₂-VAS_c 评分 ≥ 2 分且出血性并发症风险较低的患者,建议口服抗凝治疗 (I 级推荐)。可选择华法林 (INR 目标范围 2~3; A 级证据);在有条件的情况下,也可选择新型抗凝剂,如达比加群、阿哌沙班及利伐沙班 (B 级证据)。(5)非瓣膜

性心房颤动患者,CHA₂DS₂-VAS_c 评分为 1 分且出血性并发症风险较低的患者,可不选择抗栓治疗,也可选择抗凝或阿司匹林治疗 (III 级推荐, C 级证据);对于 CHA₂DS₂-VAS_c 评分为 0 分的非瓣膜性房颤患者,不需要抗血栓治疗 (II 级推荐, B 级证据)。(6)对于不适合长期抗凝治疗的心房颤动患者,在有条件的医疗机构可考虑行左心耳封堵术 (III 级推荐, B 级证据)。

其他心脏病

除心房颤动外,其他类型的心脏病也可能增加脑卒中的危险。对 14 项包含 25 307 例急性冠状动脉综合征患者研究的荟萃分析报道,阿司匹林联合华法林 (达到 INR 目标范围 2~3) 比单独应用阿司匹林更能降低死亡、非致死性心梗与非致死性血栓栓塞性脑卒中的风险,但是大出血风险却可加倍^[43]。华法林与阿司匹林治疗心力衰竭的疗效评价试验 (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction trial, WARCEF) 显示,对于窦性心律的左心衰患者,随访 6 年期间华法林组和阿司匹林组的主要复合心血管终点结局 (包括缺血性脑卒中、颅内出血及全死因死亡) 无明显差异。但相较于阿司匹林,华法林可显著降低缺血性脑卒中的发生率。然而华法林组的大出血发生率却显著高于阿司匹林组^[44]。20 世纪中期的研究发现,每年全身性栓塞的发病率在风湿性二尖瓣病变患者中可达 1.5%~4.7%^[45]。人工心脏瓣膜同样可以作为一个血栓栓塞的来源。多种族的 NOMAS 研究显示,卵圆孔未闭与脑卒中风险的增加无关,与是否合并房间隔动脉瘤同样无相关性^[46]。心率增快是高血压患者心血管事件的重要预测因素和预后不良的标志。对于高血压患者,心率 > 80 次/min 即应启动干预治疗,靶心率应设为 60~75 次/min。β 受体阻滞剂是心率控制的首选用药^[47]。

推荐意见:成年人应定期体检,早期发现心脏病 (I 级推荐)。怀疑为心脏病的患者,应积极找专科医师治疗;可根据患者的总体情况及可能存在的其他危险因素制定具体的脑卒中预防方案。

血脂异常

血脂异常与缺血性脑卒中发生率之间存在明显相关性。亚太组织合作研究项目通过对 352 033 名受试者的研究发现,总胆固醇每升高 1 mmol/L,脑卒中的发生率可增加 25%^[48]。哥本哈根城市前瞻

性心脏队列研究发现,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)每升高 1 mmol/L,缺血性脑卒中的风险减少 47%;非空腹甘油三酯水平每增加 1 mol/L (88.545 mg/dl),缺血性脑卒中风险增加 15% (95% CI 9% ~ 22%);甘油三酯水平 \geq 5 mmol/L (443 mg/dl),年龄 \geq 55 岁人群的缺血性脑卒中 10 年风险分别为 16.7% (男性)和 12.2% (女性)^[49]。

《中国成人血脂异常防治指南》^[50] 提出我国人群的血脂适宜水平,该指南建议按照心血管危险因素程度,结合血脂水平综合评估冠状动脉粥样硬化性心脏病和缺血性脑卒中的发病风险,将人群进行危险分层有助于决定治疗措施及血脂的目标水平。血脂异常伴高血压、糖尿病、心血管病患者为脑卒中高危/极高危状态,此类患者不论基线低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平如何,均提倡采用他汀类药物治疗,将 LDL-C 降至 1.8 mmol/L (70 mg/dl) 以下或使 LDL-C 水平比基线时下降 30% ~ 40%。

患者的治疗性生活方式改变是治疗血脂异常的首要步骤,必须贯穿治疗的全过程。包括:减少饱和脂肪酸 (< 总热量的 7%) 和胆固醇 (300 ~ 500 mg/d) 的摄入、选择能降低 LDL-C 水平的食物,如植物甾醇 (2 g/d) 和可溶性黏性纤维 (10 ~ 25 g/d)、戒烟、减轻体重、增加有规律的体力活动等。药物选择应根据患者的血脂水平及血脂异常分型来决定。治疗过程中应严格监测药物的不良反应,包括肝肾功能、肌酶水平等。

他汀类药物可降低动脉粥样硬化性患者的脑卒中风险^[51],其对缺血性脑卒中产生的有益作用最可能与延缓和逆转动脉粥样硬化程度有关。荟萃分析发现他汀类药物可延缓颈动脉内膜中层厚度(IMT)的进展,并且强化他汀类药物对 IMT 产生的有益作用更加明显^[52]。2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会(AHA)成人治疗血脂降低动脉粥样硬化性心血管疾病风险指南^[53] 要求评估动脉粥样硬化性脑卒中的 10 年风险,确定使用他汀类药物治疗的低、中或高强度。

烟酸可增加 HDL-C 和降低 LDL 颗粒脂蛋白 a [Lp(a)] 水平,但与降低脑卒中发生率无关 (OR = 0.88, 95% CI 0.50 ~ 1.54),且烟酸治疗有很严重的安全性问题,可增加 4 倍的肌病风险^[54]。贝特类药物可降低甘油三酯并增加 HDL-C 水平,但对降低脑卒中风险没有获益 (RR 降低 3%; 95% CI -16% ~ 9%)^[55]。依折麦布通过减少肠道胆固醇的吸收来降低胆固醇水平,IMPROVE-IT 试验

(Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)^[56] 发现辛伐他汀联合依折麦布可使患者脑卒中风险降低 14%,且安全性良好,不增加患者的肝脏、肌病等不良反应风险。

推荐意见:(1) 40 岁以上男性和绝经期后女性应每年进行血脂检查;脑卒中高危人群建议定期(6 个月)检测血脂 (I 级推荐)。(2) 血脂异常患者依据其危险分层决定血脂的目标值。首先应进行生活方式改变,并定期复查血脂。改变生活方式无效者采用药物治疗,药物选择应根据患者的血脂水平及血脂异常分型决定 (I 级推荐)。(3) 血脂异常伴高血压、糖尿病、心血管病患者为脑卒中高危/极高危状态,此类患者不论基线 LDL-C 水平如何,均提倡采用改变生活方式和他汀类药物,将 LDL-C 降至 1.8 mmol/L (70 mg/dl) 以下或使 LDL-C 水平比基线时下降 30% ~ 40% (I 级推荐, A 级证据)。(4) 对于他汀类药物无法耐受的患者,可以考虑采用非他汀的降脂疗法,例如贝特类、依折麦布、烟酸等,但这些药物降低脑卒中风险的作用尚未得到证实 (III 级推荐, C 级证据)。(5) 可以考虑将烟酸用于 HDL-C 降低或脂蛋白 (a) [Lp(a)] 升高者,但其对预防缺血性脑卒中的作用尚未得到证实。因烟酸治疗有增加肌病的风险,应谨慎使用 (B 级证据)。(6) 可考虑贝特类药物用于高甘油三酯血症患者,但其对缺血性脑卒中预防的有效性尚未得到证实 (III 级推荐, C 级证据)。

无症状颈动脉狭窄

无症状颈动脉狭窄患者的颈动脉内膜切除术 (carotid endarterectomy, CEA) 试验已经得出了一致结论,尽管手术降低了狭窄同侧脑卒中和总体脑卒中的发生率,但是绝对获益较小 (每年大约 1%),围手术期并发症 (所有脑卒中和死亡) 发生率超过 2.7% ~ 3.1% 时,手术获益就被并发症完全抵消。因此,药物治疗对于大多数无症状性颈动脉狭窄患者是最适当的方法^[57]。仅脑卒中高危患者 (男性、狭窄 > 70%、预期寿命 > 5 年) 在围手术期并发症 (所有脑卒中和死亡) 发生率 < 3% 的医院方可考虑实行颈动脉内膜切除术。

血管内支架成形术 (carotid artery stenting, CAS) 对于 CEA 手术高危患者的保护研究 (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, SAPPHERE)^[58] 显示在手术有高风险的人群中,行 CAS 患者术后 30 d 内死亡、脑卒中

和心肌梗死的总发生率比 CEA 组略低 (4.8% 与 9.8%), 术后 1 年的主要终点事件发生率在 CAS 和 CEA 两组分别为 12.2% 和 20.1%。非劣行检验结果证实, CAS 在治疗那些 CEA 手术高危患者时效果不劣于 CEA。

颈动脉内膜切除术或支架术血运重建研究 (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial, CREST)^[59] 显示, 围手术期两组主要终点事件差异无统计学意义 (CEA 组为 4.5%; CAS 组为 5.2%)。术后随访 4 年期间两组在存活率、同侧脑卒中发生率、血管通畅率等方面差异均无统计学意义。

近期的研究结果显示, 无症状颈动脉狭窄患者采用药物治疗脑卒中的年发生率降低到约 $\leq 1\%$ ^[60-61]。对于无症状颈动脉狭窄的患者, 无论其是否进行血管重建, 他汀类药物均适用。

推荐意见: (1) 建议无症状颈动脉狭窄患者每日服用阿司匹林和他汀类药物, 筛查其他可治疗的脑卒中风险因素, 进行合理的治疗并改变生活方式 (I 级推荐, C 级证据)。(2) 脑卒中高危患者 (狭窄 $>70\%$), 在有条件的医院 (围手术期脑卒中和死亡发生率 $<3\%$ 的医院) 可以考虑行 CEA (II 级推荐, A 级证据)。行 CEA 的患者, 如无禁忌证, 围手术期与手术后均建议服用阿司匹林 (I 级推荐, C 级证据)。(3) 对慎重选择的无症状颈动脉狭窄患者 (狭窄 $>70\%$), 在有条件的医院可以考虑行预防性 CAS (III 级推荐, B 级证据), 但 CAS 与单纯药物治疗相比的有效性尚未得到充分证实。(4) 对无症状颈动脉狭窄 $>50\%$ 的患者, 建议在有条件的医院定期进行超声随访, 评估疾病的进展 (II 级推荐, C 级证据)。

饮食和营养

观察性研究显示饮食中的一些营养素与脑卒中风险相关。水果和蔬菜的高摄入组相比低摄入组脑卒中事件的 $RR = 0.69$, 在至少每月 1 次进食鱼类人群中, 缺血性脑卒中风险降低 31% ^[62]。钠的高摄入量伴随脑卒中的危险性增高, 同时钾摄入量增多伴随脑卒中的危险性降低, 钠和钾在脑卒中危险性方面的潜在作用至少有部分通过血压介导, 增加钾摄入可降低血压并抵抗钠的升压作用。美国饮食指南^[63] 推荐一般人群的钠摄入量 <2.3 g/d, 钾摄入量为至少 4.7 g/d; 高血压、糖尿病、慢性肾病和年龄大于 51 岁的患者, 建议钠摄入量 <1.5 g/d。在日

本人群中, 日常钙摄入能够降低脑卒中死亡率^[64]。

不限制热量的地中海饮食辅以坚果 (核桃、榛子和美国大杏仁) 饮食组心血管疾病高危人群比对照饮食组匹配人群脑卒中风险降低 (分别是 3.1 例脑血管事件/1 000 人年和 5.9 例脑血管事件/1 000 人年; $P = 0.003$), 并且不限制热量的地中海饮食辅以特级初榨橄榄油饮食组人群比对照饮食组人群脑卒中风险降低 (分别是 4.1 例脑血管事件/1 000 人年和 5.9 例脑血管事件/1 000 人年; $P = 0.030$)^[65]。

推荐意见: (1) 每日饮食种类应多样化, 使能量和营养的摄入趋于合理; 采用包括水果、蔬菜和低脂奶制品以及总脂肪和饱和脂肪含量较低的均衡食谱 (I 级推荐, A 级证据)。(2) 建议降低钠摄入量和增加钾摄入量, 有益于降低血压, 从而降低脑卒中风险。推荐的食盐摄入量 ≤ 6 g/d, 钾摄入量 ≥ 4.7 g/d (I 级推荐, A 级证据)。(3) 强调增加水果、蔬菜和低脂肪奶制品的摄入并减少饱和脂肪的摄入: 每日总脂肪摄入量应小于总热量的 30%, 饱和脂肪小于 10%; 每日摄入新鲜蔬菜 400~500 g、水果 100 g、肉类 50~100 g、鱼虾类 50 g; 蛋类每周 3~4 个; 奶类每日 250 g; 食油每日 20~25 g; 少吃糖类和甜食 (I 级推荐, A 级证据)。

缺乏身体活动

身体活动可降低脑卒中风险, 且不受性别或年龄的影响。2008 年美国身体活动指南指出积极参加身体活动的男性和女性脑卒中和死亡风险较极少活动的人降低 25%~30%。另外 2 项荟萃分析也得出了相同的结论^[66-67]。

身体活动的量或强度与脑卒中风险之间的剂量-效应关系目前尚未明确, 有可能存在性别的相互作用。特别是在女性中活动强度越大, 获益越大 (中等强度活动相对于没有或轻微活动的相对危险度中位数为 0.82; 高强度或大量活动相对于没有或轻微活动的相对危险度中位数为 0.72)。在男性中, 活动强度较大并没有明显的获益 (中等强度活动相对于没有或轻微活动的相对危险度中位数为 0.65; 高强度或大量活动相对于没有或轻微活动的相对危险度中位数为 0.72)^[68]。相反, NOMAS 研究则提示中等到高强度的体力活动能够保护男性, 降低缺血性脑卒中的风险 ($HR = 0.37$, 95% CI 0.18~0.78), 但对于女性则无益 ($HR = 0.93$, 95% CI 0.57~1.50)^[69]。增加体力活动与降低脑梗死

的患病率有关^[70]。在国家运动员健康研究中则显示,无论男女,剧烈的体力活动均可降低脑卒中的发病风险^[71]。从前瞻性观察性研究中得出的大量并且总体上一致的证据表明,常规身体活动可以预防脑卒中。

推荐意见:(1)应选择适合自己的体力活动来降低脑卒中风险(I级推荐,B级证据)。中老年人和高血压患者进行体力活动前,应考虑进行心脏应激检查,全方位考虑患者的运动限度,个体化制定运动方案。(2)健康成人每周应至少有3~4次、每次至少持续40 min中等或中等以上强度的有氧运动(如快走、慢跑、骑自行车或其他有氧代谢运动等)^[72](I级推荐,B级证据)。

肥胖

伴发高血压、心脏病及糖尿病的脑卒中与超重或肥胖相关。国内对10个人群的前瞻性研究表明,肥胖者缺血性脑卒中发病的相对危险度为2.0^[73]。无论男女,脑卒中与腹部脂肪量均具有显著相关性,然而此相关性并不独立于糖尿病、吸烟与高血压^[74]。我国一项涉及26 607例患者的研究证实,体重指数是缺血性脑卒中的独立预测因素。当调整糖尿病、高血压、血脂异常以及其他混杂因素后,出血性脑卒中的发病率并无显著增加^[75]。一项纳入25个试验的荟萃分析显示,体重每下降5.1 kg,平均收缩压和舒张压分别降低4.4 mmHg和3.6 mmHg^[76]。虽然有充足证据表明,体重增加与脑卒中发病率的上升相关,特别是缺血性脑卒中事件,但是仍然有许多问题尚未解决。

推荐意见:(1)在超重和肥胖者中,推荐减轻体重,降低血压,以减少脑卒中风险(I级推荐,A级证据)。(2)超重和肥胖者可通过健康的生活方式、良好的饮食习惯、增加身体活动等措施减轻体重(I级推荐)。

代谢综合征

代谢综合征是由一组独立疾病组成的疾病群,其定义或诊断标准尚未统一,目前常用的诊断标准包括世界卫生组织、美国国家胆固醇教育计划、中华医学会糖尿病分会和国际糖尿病联盟等4个标准,这些标准在入选诊断条件的多少和诊断值的切点上仍存在差异。入选的诊断条件一般包括腹型肥胖、血脂异常、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗等。目前的观点认为,在代谢综合征中胰岛素抵抗及高血糖的

核心作用被血脂异常取代了。代谢综合征内脏脂肪过多的特点与胰岛素抵抗、糖尿病、炎症及其他代谢及心血管紊乱等因素相关^[77]。目前针对代谢综合征的治疗仍是针对各个独立疾病进行的,包括降低血压、调节血脂、控制血糖等。

推荐意见:(1)代谢综合征患者应从改变生活方式和药物治疗2个方面给予积极主动干预,针对代谢综合征的各个独立疾病进行管理(I级推荐)。(2)药物治疗应根据患者的具体情况,针对不同危险因素,实施个体化治疗(包括降低血压、调节血脂、控制血糖及抗血小板治疗等)。

饮酒

大多数研究表明,酒精消耗和全部脑卒中及缺血性脑卒中风险呈一种“J”形关系。也就是说,轻、中度饮酒可能具有一定保护作用,而过量饮酒则会使脑卒中的风险升高。相比而言,酒精摄入量与脑出血(intracerebral hemorrhage)存在线性关系^[78]。轻到中度饮酒与较高的HDL水平^[79],减少血小板聚集^[80]、降低纤维蛋白原浓度^[81]以及增加胰岛素敏感性和葡萄糖代谢相关^[82]。大量饮酒能够导致高血压^[83]、高凝状态、减少脑血流量^[84]以及增加心房颤动风险^[85]。研究表明大量饮酒的高血压患者的血压难以控制,并因此增加脑卒中风险。

对观察饮酒与脑卒中相关性的35个研究进行荟萃分析^[78],将饮酒量分为戒酒、<1标准饮酒单位/d、1~2标准饮酒单位/d、>2~5标准饮酒单位/d、>5标准饮酒单位/d 5个等级(1标准饮酒单位相当于11~14 g酒精含量),分别与戒酒者相比,结果显示每天饮酒大于5标准饮酒单位者的缺血性脑卒中和出血性脑卒中风险分别升高1.69和2.18倍;每天饮酒小于1标准饮酒单位者的全部脑卒中和缺血性脑卒中的风险分别降低了17%和20%;每天饮酒1~2标准饮酒单位仅使缺血性脑卒中的发生降低了28%。在中国男性中的一项大型前瞻性研究结果支持了大量饮酒与脑卒中风险之间的关系。每周饮酒超过21标准饮酒单位者脑卒中发病风险增加22%,而每周饮酒1~6标准饮酒单位者脑卒中的发病风险最低^[86]。

如果按每日饮酒不超过2个标准饮酒单位换算,男性每天较适宜的饮酒量为高度白酒不超过50 ml(1两,酒精含量<25 g),啤酒不超过640 ml,葡萄酒不超过150 ml(女性酒精量需减半)可能会减少心脑血管病发生。

推荐意见:(1) 饮酒者不提倡大量饮酒(I 级推荐, A 级证据)。不饮酒者不提倡用少量饮酒的方法预防心脑血管疾病。(2) 饮酒者应适度, 男性每日饮酒的酒精含量不应超过 25 g, 女性减半(II 级推荐, B 级证据)。

高同型半胱氨酸血症

大量研究结果均支持同型半胱氨酸血浆水平的升高与动脉粥样硬化性疾病存在联系, 可使包括脑卒中在内的动脉粥样硬化性血管病的危险性增加 2~3 倍^[87]。一项纳入 8 个随机研究的 16 841 例患者的荟萃分析^[88]结果显示, 补充叶酸使脑卒中风险降低了 18%。脑卒中风险普遍降低的试验发生在没有强化叶酸治疗的区域, 并且选择的患者是既往无脑卒中病史者, 治疗 3 年以上, 血浆同型半胱氨酸水平降低至少 20%^[89]。另有研究显示, 包括吡多醇(维生素 B₆), 甲钴胺(维生素 B₁₂) 的复合维生素 B 和叶酸联合应用可降低同型半胱氨酸血浆浓度, 但并不能降低脑卒中发生风险。心脏转归预防评价 2(Heart Outcome Prevention Evaluation-2, HOPE-2) 研究结果提示^[90]联合应用维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸治疗, 可以降低血浆同型半胱氨酸水平, 但对于心血管病死亡、心肌梗死及脑卒中等复合终点事件的发生没有影响。维生素预防脑卒中(Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP) 的临床试验研究结果发现^[91], 补充高剂量维生素与低剂量维生素相比, 同型半胱氨酸水平降低明显, 但没有降低终点事件(脑梗死、心肌梗死、死亡) 的发生。

推荐意见:(1) 普通人群(非妊娠、非哺乳期) 应通过食用蔬菜、水果、豆类、肉类、鱼类和加工过的强化谷类满足每日推荐摄入叶酸(400 μg/d)、维生素 B₆(1.7 mg/d) 和维生素 B₁₂(2.4 μg/d), 可能有助于降低脑卒中的发生风险(II 级推荐, B 级证据)。(2) 高血压病伴有高同型半胱氨酸血症的患者, 在治疗高血压的同时加用叶酸可能会减少首次脑卒中发生的风险(II 级推荐, B 级证据)。

口服避孕药

口服避孕药(oral contraceptive, OC) 与脑卒中(尤其是缺血性脑卒中) 风险之间的联系目前仍然存在争议。一般来讲, OC 对脑卒中风险的影响较小, 但对于高龄或伴有吸烟、高血压、糖尿病、肥胖、高脂血症及先兆性偏头痛等危险因素者, OC 会使脑卒中的风险大幅增高。因此, 上述女性应尽量避免

使用 OC, 而在 OC 使用者中应积极治疗脑卒中的危险因素^[92]。

推荐意见:(1) 不推荐年龄 > 35 岁, 有吸烟、高血压、糖尿病、偏头痛或既往血栓栓塞病史等危险因素的女性使用口服避孕药(B 级证据)。(2) 对于那些使用口服避孕药, 并由此而导致脑卒中危险增加者, 应更加积极治疗已有的脑卒中危险因素(III 级推荐, C 级证据)。(3) 推荐在使用激素类避孕药之前进行血压测量和管理(I 级推荐, B 级证据)。

绝经后激素治疗

多数研究显示绝经后激素替代治疗(hormone replacement treatment, HRT) 可增高脑卒中的发生风险。妇女健康促进会(Women's Health Initiative, WHI)^[93] 研究显示, HRT 组的脑卒中风险较安慰剂组显著增高, 其风险与激素类型、剂量和持续时间相关。同时服用雌激素和孕激素者的脑卒中风险增高 44%, 仅服用雌激素者的脑卒中风险增高 55%。一项汇总分析显示, HRT 能使脑卒中风险增高约 30%。

推荐意见:不推荐绝经后激素替代[结合雌激素(conjugated equine estrogen, CEE), 联合或不联合甲羟孕酮(medroxyprogesterone, MPA)] 或选择性雌激素受体调节剂(如雷洛昔芬、他莫西芬或替勃龙) 治疗用于脑卒中一级预防(A 级证据)。

睡眠呼吸紊乱

睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI) 是诊断睡眠呼吸暂停的重要参数, AHI 描述了在睡眠期间呼吸事件(呼吸暂停或气流减少) 发生的次数。睡眠呼吸暂停定义为每小时 AHI ≥ 5, AHI 增加提示严重性的增加^[94]。有研究结果表明睡眠呼吸暂停为脑卒中的独立危险因素, 且与睡眠呼吸暂停严重性相关(在每小时 AHI ≥ 20 的人群中脑卒中风险增加了 3 倍)^[95]。

睡眠呼吸暂停主要的治疗方案是持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP), 能改善很多的临床预后(例如日间嗜睡)。与不使用 CPAP 治疗相比, CPAP 治疗与睡眠呼吸暂停患者的心血管病风险减少相关, 这种相关对于特别严重的睡眠呼吸暂停更加显著^[96]。但目前尚缺乏前瞻性随机试验来证明治疗睡眠呼吸暂停作为脑卒中一级预防的有效性。

推荐意见:(1) 对有睡眠呼吸紊乱的高风险人

群进行筛查,有条件时可行多导睡眠图(polysomnography)监测睡眠呼吸紊乱(Ⅲ级推荐,C级证据)。(2)对有严重睡眠呼吸暂停的患者可以进行持续气道正压通气等治疗(Ⅲ级推荐,C级证据)。

高凝状态

遗传性和获得性高凝状态称为易栓症,获得性易栓症称为抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome)。大部分遗传性和获得性高凝状态与静脉血栓形成有关,而与动脉源性缺血性脑卒中关系不大。在年轻的女性缺血性脑卒中患者中,有数据证实抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody)阳性率升高^[97]。但大部分病例对照研究没有发现在其他人群中遗传性和获得性高凝状态与脑卒中相关。近期一项研究结果显示,对抗磷脂抗体阳性的患者,低剂量的阿司匹林不能预防脑卒中^[98]。

推荐意见:(1)通过基因筛查检测遗传性高凝状态对首发脑卒中一级预防的有效性尚未得到证实(Ⅲ级推荐,C级证据)。(2)对具有遗传性和获得性的无症状易栓症患者采用特异疗法对脑卒中一级预防的有效性尚未得到证实(Ⅲ级推荐,C级证据);不建议对持续性抗磷脂抗体阳性的患者使用小剂量阿司匹林进行脑卒中一级预防(B级证据)。

炎症和感染

炎症不仅可以加剧脑卒中急性期的继发性脑损伤,也可以阻碍脑卒中后的神经功能恢复^[99]。炎症具有致栓作用,它和心房颤动一样,也是一个主要的脑卒中危险因素^[100]。急性感染常为脑卒中的触发因素,而慢性感染的组织炎性反应则可影响动脉粥样硬化斑块的形成、增长和稳定性^[101]。

研究已经证实超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和脂蛋白相关磷脂酶 A₂均与脑卒中风险相关^[102]。通过对 LDL 水平正常但 hs-CRP 大于 2.0 mg/dl 的非心血管病患者进行他汀类药物干预试验和安慰剂随机对照试验,结果发现应用他汀类药物可降低包括脑卒中在内的心血管疾病的发生^[103]。

系统性慢性炎症性疾病,例如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等可增加脑卒中的风险。前瞻性研究表明,类风湿关节炎患者心脑血管病的风险升高 1.4~2.0 倍^[104],35~55 岁的女性类风湿关节炎患者危险性尤其明显。其他慢性炎症性疾病,如牙周炎、

慢性支气管炎、幽门螺旋杆菌、肺炎支原体或巨细胞病毒感染可能加速动脉粥样硬化斑块的形成并增加脑卒中风险^[105]。一项病例对照研究^[106]和一项队列研究^[107]显示,接种流感疫苗降低了脑卒中发生的危险性。有证据显示不是单一生物体,而是多重感染或感染负担的叠加作用可能与脑卒中风险和颈动脉粥样硬化相关^[108]。遗憾的是,很多随机试验发现针对慢性炎症性疾病的抗炎治疗并不能降低包括脑卒中或心血管病的终点事件^[109]。

推荐意见:对脑血管病高危人群可以考虑检测炎症因子,如超敏 C 反应蛋白或脂蛋白相关磷脂酶 A₂,评价脑卒中的发生风险。但将炎症因子作为临床常规检查以预测人群脑卒中发生风险的有效性尚未得到证实(Ⅱ级推荐,B级证据)。

偏头痛

有文献报道,先兆性偏头痛患者脑卒中特别是缺血性脑卒中的风险明显增加,且女性高于男性;有证据显示吸烟、使用口服避孕药可使年龄 <45 岁的女性偏头痛患者发生脑卒中的风险进一步增加^[110]。女性健康研究(Women's Health Study, WHS)发现,≥45 岁且不伴心血管疾病(cardiovascular disease)的女性患者中,先兆性偏头痛患者发作频率增加能够增加缺血性脑卒中发作的风险^[111],不伴恶心、呕吐者更明显^[112]。WHS 研究还发现有先兆性偏头痛的女性患者发生脑出血的风险升高^[113]。另有文献报道,偏头痛是颅内动脉瘤破裂的独立危险因素^[114]。

女性先兆性偏头痛患者,老年期头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示有更多的脑缺血病灶;而女性偏头痛患者是脑白质损伤风险增加的独立危险因素^[115]。偏头痛导致脑卒中风险增加的机制仍然不明确^[116],有些研究提示卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是一种可能机制。推断 PFO 与偏头痛间的关系为微栓子通过 PFO,引起脑缺血,进而导致偏头痛发作^[117]。但也有研究结果显示 PFO 与偏头痛的相关性不大^[118]。

目前尚缺少预防偏头痛以预防脑卒中发生风险的随机试验证据,也没有很好的对照研究数据证实闭塞 PFO 治疗偏头痛或作为脑卒中一级预防的方案可以获益^[119]。STARFlex 技术介入治疗偏头痛(Migraine Intervention with STAR-Flex Technology, MIST)试验是一项随机、双盲、假对照试验,结果显示 PFO 封堵术并未阻止偏头痛发作^[120]。

有研究显示,偏头痛急性期的治疗药物,如曲普坦类、麦角胺及盐酸异美汀,由于具有收缩血管的作用,可能会增加脑卒中的风险^[121]。

推荐意见:(1)对于有先兆的女性偏头痛患者,应重视脑卒中的预防。吸烟者建议戒烟(I级推荐,B级证据)。(2)通过降低偏头痛发作频率有可能减少脑卒中发生风险,但应避免过度使用收缩血管的药物(Ⅲ级推荐,C级证据)。(3)不建议在偏头痛人群中使用卵圆孔未闭封堵术来预防脑卒中(B级证据)。

遗传因素

一项荟萃分析研究显示阳性脑卒中家族史增加近30%的脑卒中风险($OR = 1.3, 95\% CI 1.2 \sim 1.5; P < 0.000 01$)^[122]。Framingham 研究显示父母65岁前有脑卒中史会增加子女3倍的脑卒中风险^[123]。单卵双胞胎发生脑卒中的比值比是双卵双胞胎的1.65倍^[124]。脑卒中的遗传度因年龄、性别和脑卒中亚型而不同^[125]。较年轻的脑卒中患者更容易与其父母的脑卒中相关^[126]。女性脑卒中患者比男性患者更倾向于具有脑卒中家族史。最近利用全基因组常见变异单核苷酸多态性数据表明,心源性血栓(32.6%)与大血管病(40.3%)遗传度相似,而小血管病遗传度较低(16.1%)^[127]。但是这些估计没有考虑罕见变异的潜在分布。

颅内动脉瘤是一些特定遗传疾病的特征性表现,包括常染色体显性遗传性多囊肝肾病、关节松弛皮肤脆弱综合征Ⅳ型(即所谓的血管型先天性结缔组织发育不全综合征)。颅内动脉瘤发生在8%的常染色体显性多囊肾疾病和7%的颈部肌纤维发育不良患者中^[128-129]。EDS-Ⅳ与椎动脉和颈动脉的夹层、颈动脉海绵窦瘘和颅内动脉瘤有关^[130]。

目前能解释脑卒中风险的基因变异仅是一小部分。即使把这些合并起来,他们的预测价值也是非常低的。

推荐意见:询问家族史可有助于识别脑卒中高风险个体(Ⅱ级推荐,A级证据)。(2)对于一级亲属中有 ≥ 2 例患蛛网膜下腔出血或颅内动脉瘤者,可以应用无创性检查方法筛查未破裂的颅内动脉瘤(Ⅲ级推荐,C级证据)^[131]。

阿司匹林用于脑卒中中的一级预防

一项荟萃分析收集了9个大型随机试验(纳入超过10万名受试者,平均随访6年),评估阿司匹林

在心脑血管事件一级预防中的效益,结果显示阿司匹林并没有减少心脑血管病的死亡风险。因此,健康人群是否使用阿司匹林预防脑卒中的首次发病,取决于其发生心脑血管事件的风险,阿司匹林的一级预防可能不适用于所有人群,但某些特殊人群仍可获益^[132]。最近,美国预防工作服务组和AHA更新了阿司匹林用于心脑血管病一级预防的建议,指出应均衡个体对应用阿司匹林的获益风险比,然后决定是否将阿司匹林用于一级预防。

WHS 结果显示,阿司匹林使女性脑卒中降低17%,其中缺血性脑卒中降低24%^[133]。进一步的亚组分析提示,年龄 > 65 岁的女性受试者获益最大。AHA循证医学指南指出,除非有禁忌证,否则所有高危女性患者均应服用阿司匹林作为心血管疾病的预防治疗。对于年龄 > 65 岁的女性如果血压得到控制,应考虑给予阿司匹林,其预防缺血性脑卒中和心肌梗死的获益程度超过发生胃肠道出血和出血性脑卒中的风险。当预防缺血性脑卒中的获益可能超出其并发症时,也应考虑在 < 65 岁的女性中使用阿司匹林治疗^[134]。

日本糖尿病患者应用阿司匹林对动脉粥样硬化的一级预防试验(Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes, JPAD),是阿司匹林对糖尿病患者动脉粥样硬化事件的一级预防试验,结果发现阿司匹林对糖尿病患者的一级预防并无益处^[135]。预防动脉疾病与糖尿病的进展(Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes, POPADAD)研究是一项随机双盲的安慰剂对照试验,研究人群为1型和2型成年糖尿病患者,伴有踝肱指数 ≤ 0.99 ,但无症状性脑血管病,结果同样未发现阿司匹林对伴有周围动脉疾病的糖尿病患者有预防的益处^[136]。一篇从社会多方位聚焦糖尿病患者心血管事件一级预防的文章,参考了上述研究和其他研究的结果后推荐,对于那些心血管疾病10年风险 $> 10\%$ (男性 > 50 岁,女性 > 60 岁,且至少合并1种主要危险因素,如吸烟、高血压、血脂异常、过早的心血管疾病家族史或蛋白尿),且发生阿司匹林相关出血并发症低危的糖尿病患者应服用阿司匹林^[137]。此外,还进一步推荐对于那些发生心血管疾病低危的糖尿病患者,服用阿司匹林并不能预防心血管事件,对于发生心血管疾病中等程度风险(10年风险 $6\% \sim 10\%$)者可以考虑服用阿司匹林。

高血压理想治疗(HOT)研究的亚组分析显示,

肾功能衰竭患者(估计肾小球滤过率 $< 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)服用阿司匹林可以降低脑卒中风险^[138],而且总死亡率降低了 50%,心血管事件死亡率降低了 64%。HOT 研究中慢性肾脏病 4 期或 5 期患者(估计肾小球滤过率 $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)例数较少,服用阿司匹林的益处和相对危险比还不清楚。

根据目前国际上的研究结果显示,服用阿司匹林对于首发脑卒中预防总体上没有获益^[139]。

推荐意见:(1)不推荐阿司匹林用于脑血管病低危人群的脑卒中一级预防(A 级证据)。(2)对于无其他明确的脑血管病危险因素证据的糖尿病或糖尿病伴无症状周围动脉性疾病(定义为踝肱指数 ≤ 0.99)的患者,不推荐阿司匹林用于脑卒中一级预防(B 级证据)。(3)在脑卒中风险足够高(10 年心脑血管事件风险为 6%~10%)的个体中,可以使用阿司匹林进行脑血管病预防。对更高风险的患者(10 年心脑血管事件风险 $> 10\%$),使用阿司匹林预防脑血管疾病是合理的,其获益远超过风险(Ⅱ级推荐,A 级证据)。(4)可以考虑阿司匹林用于预防慢性肾病患者(肾小球滤过率 $< 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)首次脑卒中的发生(Ⅲ级推荐,C 级证据)。但这一建议并不适用于严重肾病患者(4 或 5 期,肾小球滤过率 $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)。

首次脑卒中风险评估与预警

评估个体首次发生脑卒中的风险无论对患者还是对医护人员都是有帮助的。使用风险评估工具可识别脑卒中高危人群,对高危个体可起到警示作用,促使他们及早重视预防并注意监测自身的危险因素,以及评价治疗和干预的效果。

尽管脑卒中风险评估工具已在应用,但危险因素间的交互作用的复杂性和受年龄、性别、种族和地理等分层因素影响的某些因素在现有风险评估工具中很难做到涵盖所有可能的影响因素。Framingham 脑卒中风险评估(FSP)使用 Cox 比例风险模型,将危险因素作为协变量,分数是按模型系数的权重计算^[140]。独立的脑卒中预测因素包括年龄、收缩压、高血压、糖尿病、吸烟、已患心血管疾病、心房颤动和心电图显示的左心室肥大。尽管 FSP 已被西方国家广泛使用,但其在不同人群中、不同年龄区间或不同种族间的有效性尚缺乏研究。除 FSP 之外,还有一些其他风险评估工具在使用,例如一项队列研究使用的脑卒中风险评分,保留了 Framingham 研究中

的多数协变量,去掉了吸烟、服用降压药,增加了走 15 英尺的时间和血清肌酐水平^[141]。另一个脑卒中风险评分来自包括了有脑卒中和无脑卒中患者的混合队列,评分内容中包括脑卒中史、婚姻状况、按分类变量设置的血压值、HDL-C、呼气流速峰值受损、身体残疾和抑郁评分^[142]。

推荐意见:使用经过验证的脑卒中风险评估工具有助于识别脑卒中高风险人群和可能从干预治疗中获益的人群,但对于筛检出的高危个体,具体治疗还应根据其整体风险状况确定个体化方案(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

执笔 王文志、龚涛

专家委员会成员 蒲传强、崔丽英、贾建平、饶明俐、吕传真、黄如训、张苏明、刘鸣、王拥军、黄一宁、董强、王文志、吴江、贺茂林、刘新峰、许予明、王伟、朱遂强、张微微、杨弋、周华东、徐运、彭斌、赵刚、张通、陈海波、焉传祝、肖波、曾进胜、龚涛、宿英英、汪谋岳、田成林、朱榆红、刘运海、李正仪、李新、李继梅、张祥建、张黎明、陆正齐、宋水江、吴钢、武剑、周盛年、胡波、赵性泉、高山、徐安定、徐恩、郭毅、秦超、韩钊

志谢 孙海欣、江滨、李迪、霍晓川、高一鹭、陈政弘、王晓玮、茹小娟、孙冬玲、李伟、陈玉辉、徐蕾、王音

参 考 文 献

- [1] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008: 10-17.
- [2] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 1-21.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组“脑卒中一级预防指南”撰写组. 中国卒中一级预防指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(4): 282-288.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report[J]. JAMA, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [8] Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program[J]. JAMA, 2002, 288(15): 1882-1888.
- [9] Barzilay JI, Howard AG, Evans GW, et al. Intensive blood pressure treatment does not improve cardiovascular outcomes in centrally obese hypertensive individuals with diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial[J]. Diabetes Care, 2012, 35(7): 1401-1405.
- [10] Uhlig K, Patel K, Ip S, et al. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2013, 159(3): 185-

- 194.
- [11] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895-905.
- [12] Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects[J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 230-236.
- [13] Feigin V, Parag V, Lawes CM, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1360-1365.
- [14] He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked [J]. *Circulation*, 2008, 118(15): 1535-1540.
- [15] Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement[J]. *BMJ*, 2004, 329(7459): 200-205.
- [16] Herman PM, Walsh ME. Hospital admissions for acute myocardial infarction, angina, stroke, and asthma after implementation of Arizona's comprehensive statewide smoking ban[J]. *Am J Public Health*, 2011, 101(3): 491-496.
- [17] Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men[J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2432-2438.
- [18] 吴升平, 乔曼丽, 王文志, 等. 北京城区中老年人吸烟与脑卒中发病关系的两次横断面调查[J]. *中国脑卒中杂志*, 2008, 3(10): 730-734.
- [19] Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 1: CD000146.
- [20] Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis[J]. *Ann Med*, 2012, 44(6): 588-597.
- [21] Bolin K, Wilson K, Benhaddi H, et al. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation--results from four European countries[J]. *Eur J Public Health*, 2009, 19(6): 650-654.
- [22] Banerjee C, Moon YP, Paik MC, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke; the Northern Manhattan Study [J]. *Stroke*, 2012, 43(5): 1212-1217.
- [23] Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, et al. A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men[J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(11): 1042-1049.
- [24] Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(6): 1132-1137.
- [25] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2009, 119(2): 351-357.
- [26] Zhang C, Zhou YH, Xu CL, et al. Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59,197 participants in 9 randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54465.
- [27] European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(4): 854-906.
- [28] Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials[J]. *Circulation*, 2011, 123(24): 2799-2810, 9 p following 2810.
- [29] Reboli G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(7): 1253-1269.
- [30] Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 10: CD008277.
- [31] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9326): 7-22.
- [32] Zhou YH, Ye XF, Yu FF, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention[J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 1.
- [33] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22(8): 983-988.
- [34] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(7): 491-494.
- [35] 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.
- [36] Taillandier S, Olesen JB, Clémenty N, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score = 0 in a community-based cohort study [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(7): 708-713.
- [37] Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2) HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation; the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(9): 861-867.
- [38] Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial [J]. *Circulation*, 2012, 125(5): 669-676.
- [39] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [40] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [41] ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(20): 2066-2078.
- [42] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9689): 534-542.
- [43] Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes:

- an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(5): 519-526.
- [44] Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(20): 1859-1869.
- [45] Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e576S-600S.
- [46] Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 797-802.
- [47] 黄峻. 高血压患者心率管理[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(4): 28-29.
- [48] Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(4): 563-572.
- [49] Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population [J]. *JAMA*, 2008, 300(18): 2142-2152.
- [50] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-427.
- [51] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [52] Bedi US, Singh M, Singh PP, et al. Effects of statins on progression of carotid atherosclerosis as measured by carotid intimal-medial thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(3): 268-273.
- [53] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S1-45.
- [54] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle, and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17): 1279-1291.
- [55] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9729): 1875-1884.
- [56] Kohno T. Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2014, Chicago [J]. *Circ J*, 2015, 79(1): 34-40.
- [57] Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1583-1633.
- [58] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1493-1501.
- [59] Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1): 11-23.
- [60] Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis [J]. *Stroke*, 2009, 40(10): e573-583.
- [61] Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): e11-17.
- [62] He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1538-1542.
- [63] McGuire S. U. S. Department of Agriculture and U. S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U. S. Government Printing Office, January 2011 [J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(3): 293-294.
- [64] Umesawa M, Iso H, Date C, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study [J]. *Stroke*, 2006, 37(1): 20-26.
- [65] 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.
- [66] Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta analysis [J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2475-2481.
- [67] Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data [J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(4): 787-798.
- [68] US Department of Health and Human Services. 2008 Physical activity guidelines for Americans. <http://www.health.gov/paguidelines/>. Accessed February 27, 2013.
- [69] Willey JZ, Moon YP, Paik MC, et al. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study [J]. *Neurology*, 2009, 73(21): 1774-1779.
- [70] Willey JZ, Moon YP, Paik MC, et al. Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active: the Northern Manhattan Study [J]. *Neurology*, 2011, 76(24): 2112-2118.
- [71] Williams PT. Reduction in incident stroke risk with vigorous physical activity: evidence from 7.7-year follow-up of the national runners' health study [J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 1921-1923.
- [72] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/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): S76-99.
- [73] 赵连成, 武阳丰, 周北凡, 等. 体质指数与冠心病、脑卒中发病的前瞻性研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(7): 430-433.
- [74] Toss F, Wiklund P, Franks PW, et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2011, 35(11): 1427-1432.
- [75] Wang C, Liu Y, Yang Q, et al. Body mass index and risk of total and type-specific stroke in Chinese adults: results from a longitudinal study in China [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(4): 245-250.
- [76] Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Hypertension*, 2003, 42(5): 878-884.
- [77] Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(7): 777-822.
- [78] Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2003, 289(5): 579-588.
- [79] Volcik KA, Ballantyne CM, Fuchs FD, et al. Relationship of alcohol consumption and type of alcoholic beverage consumed with

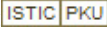
- plasma lipid levels; differences between Whites and African Americans of the ARIC study [J]. *Ann Epidemiol*, 2008, 18 (2): 101-107.
- [80] Mukamal KJ, Massaro JM, Ault KA, et al. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men; the Framingham Offspring Study [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, 29(10): 1906-1912.
- [81] McKenzie CR, Abendschein DR, Eisenberg PR. Sustained inhibition of whole-blood clot procoagulant activity by inhibition of thrombus-associated factor Xa [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(10): 1285-1291.
- [82] Joosten MM, Beulens JW, Kersten S, et al. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women; a randomised, crossover trial [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(8): 1375-1381.
- [83] Rantakomi 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.
- [84] Christie IC, Price J, Edwards L, et al. Alcohol consumption and cerebral blood flow among older adults [J]. *Alcohol*, 2008, 42 (4): 269-275.
- [85] Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation; a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(4): 427-436.
- [86] Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men [J]. *Ann Neurol*, 2007, 62 (6): 569-578.
- [87] Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study [J]. *Stroke*, 2008, 39(11): 2929-2935.
- [88] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [89] Lee M, Hong KS, Chang SC, et al. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention; a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1205-1212.
- [90] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15): 1567-1577.
- [91] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(5): 565-575.
- [92] Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1545-1588.
- [93] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(14): 1701-1712.
- [94] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults [J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(3): 263-276.
- [95] Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke; the sleep heart health study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 269-277.
- [96] Hudgel DW, Lamerato LE, Jacobsen GR, et al. Assessment of multiple health risks in a single obstructive sleep apnea population [J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(1): 9-18.
- [97] Brey RL, Stallworth CL, Mcglasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women [J]. *Stroke*, 2002, 33 (10): 2396-2400.
- [98] 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.
- [99] Jin R, Liu L, Zhang S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5): 834-851.
- [100] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [101] Kamel H, Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(5): 576-581.
- [102] Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 376-381.
- [103] Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention; an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) [J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 143-150.
- [104] Bartolucci A, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6): 746-750.
- [105] Grau AJ, Urbank C, Palm F. Common infections and the risk of stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(12): 681-694.
- [106] Grau AJ, Fischer B, Barth C, et al. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke [J]. *Stroke*, 2005, 36 (7): 1501-1506.
- [107] Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1322-1332.
- [108] Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, et al. Infectious burden and risk of stroke: the northern Manhattan Study [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(1): 33-38.
- [109] Zahn R, Schneider S, Frilling B, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1253-1259.
- [110] Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis [J]. *Am J Med*, 2010, 123(7): 612-624.
- [111] Kurth T, Schürks M, Logroscino G, et al. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women [J]. *Neurology*, 2009, 73(8): 581-588.
- [112] Schurks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, migraine features, and cardiovascular disease [J]. *Headache*, 2010, 50(6): 1031-1040.
- [113] Kurth T, Kase CS, Schürks M, et al. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women; prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2010, 341: c3659.
- [114] Sacco S, Ormello R, Ripa P, et al. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2013, 44(11): 3032-3038.
- [115] Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation; the population-based MRI CAMERA study [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(2): 129-136.
- [116] Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75: 365-391.
- [117] Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults [J]. *Brain*, 1993, 116 (Pt

- 1): 187-202.
- [118] Davis D, Gregson J, Willeit P, et al. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies [J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 40(1): 56-67.
- [119] Kurth T, Diener HC, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: subgroup analyses in the Women's Health Study [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(10): 1106-1115.
- [120] Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) Trial: a prospective, multicenter, double-blinded, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache [J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1397-1404.
- [121] Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine management [J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(8): 683-692.
- [122] Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 212-227.
- [123] Seshadri S, Beiser A, Pikula A, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study [J]. *Circulation*, 2010, 121(11): 1304-1312.
- [124] Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies [J]. *Stroke*, 2004, 35(4): 819-824.
- [125] Touzé E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 16-23.
- [126] Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3161-3167.
- [127] Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* [M]. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 3733-3774.
- [128] Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(14): 1477-1485.
- [129] Cloft HJ, Kallmes DF, Kallmes MH, et al. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with fibromuscular dysplasia: a reassessment [J]. *J Neurosurg*, 1998, 88(3): 436-440.
- [130] Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 32.
- [131] Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2300-2308.
- [132] Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes; meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(3): 209-216.
- [133] Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13): 1293-1304.
- [134] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300(18): 2134-2141.
- [135] Belch J, Maccuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease [J]. *BMJ*, 2008, 337: a1840.
- [136] Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Diabetes Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation [J]. *Circulation*, 2010, 121(24): 2694-2701.
- [137] Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update [J]. *Circulation*, 2007, 115(11): 1481-1501.
- [138] Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 956-965.
- [139] Bartolucci AA, Tendra M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(12): 1796-1801.
- [140] Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22(3): 312-318.
- [141] Lumley T, Kronmal RA, Cushman M, et al. A stroke prediction score in the elderly: validation and Web-based application [J]. *J Clin Epidemiol*, 2002, 55(2): 129-136.
- [142] Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, et al. Risk factors for ischemic stroke: Dubbo Study of the elderly [J]. *Stroke*, 1998, 29(7): 1341-1346.

(收稿日期:2015-06-02)

(本文编辑:许倩)

中国脑血管病一级预防指南2015

作者: [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](#)
作者单位:
刊名: [中华神经科杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Neurology](#)
年, 卷(期): 2015, 48(8)

引用本文格式: [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 中国脑血管病一级预防指南2015\[期刊论文\]-中华神经科杂志 2015\(8\)](#)