

# 中国卒中一级预防指南 2010

中华医学会神经病学分会脑血管病学组“卒中一级预防指南”撰写组

卒中是目前世界上导致人类死亡的第 2 位原因,我国 2004—2005 年完成的全国第 3 次死因回顾抽样调查报告显示,脑血管病已跃升为国民死因的首位<sup>[1]</sup>。卒中也是单病种致残率最高的疾病。本病的高发病率、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,但是由于绝大部分卒中患者的病理生理过程无法逆转,因此,减少卒中疾病负担的最佳途径还是预防,特别应强调一级预防,即针对卒中的危险因素积极地进行早期干预预防,减少卒中的发生。2007 年《中国脑血管病防治指南》<sup>[2]</sup> 向全国推广使用,其中包括脑血管病的一级预防建议。基于近几年国内外的研究进展和国外指南的更新<sup>[3,4]</sup>,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全面修订,参考文献截至 2010 年 12 月。文中推荐级别和证据级别的标准与《中国急性缺血性卒中诊治指南 2010》<sup>[5]</sup> 一致。

卒中的危险因素分为可干预与不可干预两种,年龄和性别是两个不可干预的危险因素。随着年龄的增长,卒中的危险性持续增加,55 岁以后每 10 年卒中的危险性增加 1 倍。世界各国普遍存在性别之间的明显差异,从总体看,卒中的发病率男性高于女性,男女之比约为 1.1~1.5:1。此外,不可干预的危险因素还有种族和家族遗传性等。可干预的一些主要危险因素包括高血压、吸烟、糖尿病、心脏病、血脂异常、大量饮酒、缺乏体力活动、颈动脉狭窄等。本指南对不可干预的危险因素不做赘述,只对可干预的主要危险因素分述如下。

## 一、高血压

国内外几乎所有研究均证实,卒中发病率、死亡率的上升与血压升高有着十分密切的关系。这种关系是直接的、持续的、并且是独立的。《中国高血压防治指南》<sup>[6]</sup> 指出,在控制了其他危险因素后,收缩压每升高 10 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),卒中发病的相对危险增加 49%,舒张压每增加 5 mm Hg,卒中发病的相对危险增加 46%。

高血压的治疗目标主要是提高控制率,以减少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,且重点应放在收缩压的达标上。健康的生活方式对预防高血压非

常重要,是防治高血压必不可少的组成部分,对血压水平在正常高值的人群尤为重要。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,多数需要按时随诊,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》一致。

**推荐意见:**(1)各级医院应尽快建立成年人首诊测量血压制度;各地应积极创造条件建立一定规模的示范社区,定期筛查人群中的高血压患者并给予恰当的治疗和随诊(I 级推荐)。30 岁以上者每年应至少测量血压 1 次,高血压患者更应经常测量血压,以调整服药剂量。(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,应进行持续性的、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 mm Hg;伴有糖尿病或肾病患者最好降至 <130/80 mm Hg(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 mm Hg,如能耐受,还可进一步降低(I 级推荐)。(4)正常高值血压(120~139/80~89 mm Hg)如伴有充血性心力衰竭、心肌梗死、糖尿病或慢性肾衰者,应给予抗高血压药物治疗(I 级推荐,A 级证据)。

## 二、吸烟

多个样本人群研究均表明经常吸烟是缺血性卒中的危险因素。32 项研究结果的荟萃分析显示,吸烟者与不吸烟者相比,缺血性卒中的相对危险度(RR 值)是 1.9,蛛网膜下腔出血的 RR 值是 2.9<sup>[7]</sup>。另有研究表明吸烟可以使出血性卒中的风险升高 2~4 倍<sup>[8]</sup>。

近期许多研究显示长期被动吸烟同样是卒中的危险因素<sup>[9]</sup>。在去除年龄、性别、高血压、心脏病和糖尿病等影响后,长期被动吸烟者比不暴露于吸烟环境者发生卒中的相对危险增加 1.82 倍,且在男性和女性中都有统计学意义。

最有效的预防措施是不吸烟并且避免被动吸烟,戒烟也同样可以降低卒中的风险。Framingham 研究显示戒烟 2 年后卒中风险明显下降,5 年后接近不吸烟者的水平<sup>[10]</sup>。

**推荐意见:**(1)吸烟者应戒烟;不吸烟者也应避免被动吸烟(I 级推荐,B 级证据)。(2)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(II 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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.04.015

通信作者:王文志,100050 首都医科大学,北京市神经外科研究所,Email: qgnfb\_2006@yahoo.com.cn;龚涛,100730 卫生部北京医院神经内科,Email: qb20598@sina.com

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,以减少被动吸烟的危害。

### 三、糖尿病

大量研究表明,糖尿病是缺血性卒中的独立危险因素,RR 值波动在 1.8~6.0 之间<sup>[11]</sup>。而针对糖尿病患者多种危险因素进行有效的干预治疗后,其卒中风险是可以降低的。

心脏事件预防评估(Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE)研究<sup>[12]</sup>中 3577 例糖尿病患者(HOPE 研究总参与者为 9541 人)的亚组分析显示,常规疗法基础上加用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)组的主要终点事件(心肌梗死、卒中和心血管死亡率)降低 25%,而卒中发生率降低了 33%。氯沙坦干预降低高血压患者终点事件(Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension, LIFE)研究中 1195 例糖尿病患者的亚组分析显示,使用血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)组患者比使用  $\beta$ -肾上腺素受体阻滞剂的主要心血管事件发生率降低 24%,而卒中则降低了 21%<sup>[13]</sup>。医疗研究委员会与英国心脏病基金会心脏保护研究(Medical Research Council/British Heart Foundation Heart Protection Study, HPS)发现 5963 例糖尿病患者在现有最佳治疗之外加用他汀类药物可以使大血管事件发生率降低 22%,卒中的发生率降低 24%<sup>[14]</sup>。

**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(HbA1c)和糖化血浆白蛋白或做糖耐量试验。(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,应选用口服降糖药或使用胰岛素治疗。(3)糖尿病合并高血压患者应严格控制血压在 130/80 mm Hg 以下。降压药物选择 ACEI 或 ARB 在降低心脑血管事件方面可能效果更明显(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卒中的风险(I 级推荐, A 级证据)。糖尿病患者可以考虑使用贝特类药物降低卒中风险(II 级推荐, B 级证据)。不推荐他汀类药物与贝特类药物联合应用预防卒中(B 级证据)。

### 四、心房颤动

国外研究显示调整其他血管危险因素后,单独心房颤动可以使卒中的风险增加 3~4 倍<sup>[15]</sup>。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。心房颤动患者的卒中发生率达到了 12.1%,以缺血性卒中为主,明显高于非心房颤动人群的 2.3% ( $P < 0.01$ )<sup>[16]</sup>。

临床随机试验肯定了抗凝治疗对于降低心房颤动患者卒中发生风险的价值。氯吡格雷联合厄贝沙坦预防心房颤动患者血管事件(Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events, ACTIVE)的先期试验 ACTIVE-W 研究显示,对于卒中高风险的患者,华法林组比双重抗血小板组的主要终点事件(卒中、心肌梗死、栓塞和血管性死亡)发生率显著降低(分别为 3.53% 和 5.90%),相对危险降低 47%,两组出血危险相似<sup>[17]</sup>。随访 3 个月以

上随机对照试验的荟萃分析显示,抗血小板药物和华法林分别可以使非瓣膜性心房颤动患者的卒中发生率降低 22% 和 64%<sup>[18]</sup>。2009 年公布的 ACTIVE-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的发生率降低了 11%,卒中的发生率降低了 28%<sup>[19]</sup>。

心房颤动患者依据年龄及相关的血管疾病,卒中的绝对风险有 20 倍的波动。2006 年 8 月美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)和欧洲心脏协会(ESC)联合公布了新版心房颤动治疗指南<sup>[20]</sup>及中国心房颤动诊断与治疗的中国专家共识<sup>[21]</sup>,均强调心房颤动患者应采用卒中危险分层作为抗栓策略的依据,危险分层可有助于确定应给予患者口服抗凝剂或是阿司匹林治疗。是否进行抗凝治疗主要应考虑患者出血的危险性、患者意愿以及对凝血状况监测的条件。

**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。(2)应根据心房颤动患者绝对危险因素分层、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, A 级证据)。(3)无其他卒中危险因素的心房颤动患者,年龄小于 60 岁、没有其他心脏病或任何一种血栓栓塞危险因素(低危患者)的心房颤动患者,推荐采用 75~325 mg/d 阿司匹林预防卒中(I 级推荐, A 级证据)。(4)除禁忌证外,有任何一种中度危险因素的心房颤动患者,可以选择阿司匹林(75~325 mg/d)或华法林治疗[国际标准化比率(INR)控制在 2.0~3.0; I 级推荐, A 级证据]。(5)除禁忌证外,有任何一种高危因素或  $\geq 2$  种中危因素的心房颤动患者,应选择华法林抗凝治疗(INR 控制在 2.0~3.0; I 级推荐, A 级证据)。(6)置换金属瓣膜的心房颤动患者,选择华法林抗凝(INR 控制在 2.5~3.5; II 级推荐, B 级证据)。(7)有口服抗凝剂治疗禁忌证的心房颤动患者,或就诊医院无条件进行 INR 监测,不应使用华法林抗凝。对中、低危卒中风险的心房颤动患者,推荐使用抗血小板治疗(阿司匹林 150~325 mg/d; I 级推荐, A 级证据)。对卒中高风险的心房颤动患者,使用阿司匹林(75~100 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d)治疗效果优于单用阿司匹林(II 级推荐, B 级证据),但可增加出血风险。

### 五、其他心脏病

除心房颤动外,其他类型心脏病也可能增加血栓性卒中的危险,美国一项前瞻性研究结果表明,无论血压水平如何,有心脏病者发生卒中的危险比无心脏病者高 2 倍以上。在年轻患者中,潜在性心源性栓塞与 40% 病因不明的卒中有关<sup>[22]</sup>。另有研究显示卒中的发病率与心脏射血分数成反比。射血分数  $< 29\%$  的心肌梗死患者与射血分数  $> 35\%$  的患者相比较,RR 为 1.86 ( $P = 0.01$ ),射血分数每降低 5%,卒中的危险度增加 18%<sup>[23]</sup>。

**推荐意见:**(1)成年人应定期体检,早期发现心脏病(I 级推荐)。确诊为心脏病的患者,应积极找专科医师治疗;应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

预防方案。(2)伴有左心室附壁血栓或室壁运动障碍的心肌梗死后 ST 段升高患者,可以考虑应用华法林预防卒中(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

#### 六、血脂异常

血脂异常与缺血性卒中发生率之间存在着明显的相关性。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,卒中发生率就会增加 25%<sup>[24]</sup>。哥本哈根城市心脏病研究发现高密度脂蛋白胆固醇每升高 1 mmol/L,缺血性卒中事件的发生可以减少 47%<sup>[25]</sup>。

2008 年 5 月,欧洲缺血性卒中及短暂性脑缺血发作治疗指南<sup>[3]</sup>指出,基于 26 项涉及 95 000 例患者的他汀类药物研究显示,他汀类药物的治疗使该组人群卒中发生率由 3.4% 降至 2.7%。2007 年《中国成人血脂异常防治指南》<sup>[26]</sup>提出了我国人群的血脂适宜水平。该指南建议按照有无冠心病及其等危症、有无高血压和心血管危险因素的数量,结合血脂水平来综合评估冠心病和缺血性卒中的发病危险,将人群进行危险性高低分类,此种危险分类有助于决定治疗措施及血脂的目标水平。

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(<200 mg/d)的摄入、选择能加强降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)效果的食物,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以及血脂异常的分型决定。治疗过程中严格监测药物不良反应,包括肝肾功能,必要时测试肌酶,避免发生肌纤维溶解症的副作用。

**推荐意见:**(1)40 岁以上男性和绝经后女性应每年进行血脂检查;缺血性脑血管病等高危人群,有条件者建议定期(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。首先应进行治疗性生活方式改变,并定期复查血脂。改变生活方式无效者采用药物治疗(Ⅰ级推荐)。药物选择应根据患者的血脂水平以及血脂异常的分型决定。(3)糖尿病伴心血管病患者为脑血管病极高危状态,此类患者不论基线 LDL-C 水平如何,均提倡采用他汀类药物,将 LDL-C 降至 2.07 mmol/L 以下或使 LDL-C 水平比基线时下降 30%~40%(Ⅰ级推荐)。(4)冠心病患者及高血压高危患者即使 LDL-C 水平正常,也应改变生活方式和给予他汀类药物(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

#### 七、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卒中和总体卒中的发生率,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<sup>[27]</sup>。仅卒中高危患者(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, SAPHIRE)<sup>[28]</sup>显示,在 CEA 手术有高风险的患者中行 CAS 治疗,患者术后 30 d 内死亡、卒中和心肌梗死的总发生率比 CEA 组略低(4.8%: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%。非劣性检验结果证实,CAS 在治疗那些 CEA 手术高危患者时效果不劣于 CEA。具体选择哪种治疗方式,必需根据患者和家属的意愿、有无其他合并症、患者的身体状况以及手术风险和获益等进行全面评估后决定。

**推荐意见:**(1)无症状颈动脉狭窄患者应积极筛查其他可治疗的卒中危险因素,并应对已确定的危险因素进行生活方式改变和药物治疗(Ⅰ级推荐,C 级证据)。(2)除有禁忌证外,无症状的颈动脉狭窄患者推荐使用阿司匹林治疗(Ⅰ级推荐,C 级证据)。(3)卒中高危患者(狭窄>70%、预期寿命>5 年),在有条件的医院(围手术期卒中和死亡发生率<3%的医院)可以考虑行颈动脉内膜切除术(Ⅰ级推荐,A 级证据)。(4)对于行颈动脉内膜切除术风险较高的患者,可以考虑做 CAS(Ⅱ级推荐,B 级证据),但 CAS 替代 CEA 治疗的可用性目前尚不明确(C 级证据)。(5)选择 CEA 或 CAS 治疗前,必需根据患者和家属的意愿、有无其他合并症、患者的身体状况以及手术风险和获益等进行全面评估(Ⅰ级推荐,C 级证据)。

#### 八、饮食和营养

大量观察性研究显示,饮食中的一些营养素与卒中的危险性相关。水果和蔬菜的高摄入组相比低摄入组卒中事件的 RR 为 0.69<sup>[29]</sup>。在至少每月 1 次进食鱼类的人群中,缺血性卒中风险降低 31%<sup>[30]</sup>。钠的高摄入量伴随卒中危险性增高,同时钾摄入量增多伴随卒中危险性降低,钠和钾在卒中危险性方面起到的潜在作用至少有部分通过血压介导。在日本人群中,日常钙摄入能够降低卒中死亡率<sup>[31]</sup>。

**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,从而降低卒中的危险性。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)每日总脂肪摄入量应<总热量的 30%,饱和脂肪<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。

#### 九、缺乏体力活动

体力活动能够降低不同性别、种族和不同年龄层次人群的卒中风险。队列和病例对照研究的荟萃分析显示,与缺乏运动的人群相比,体力活动能够降低卒中或死亡风险 27%;

与不锻炼的人群相比,中等运动程度能够降低卒中风险 20%<sup>[32]</sup>。

**推荐意见:**(1)应采用适合自己的体力活动来降低卒中的危险性(I级推荐,B级证据)。中老年人和高血压患者进行体力活动之前,应考虑进行心脏应激检查,全方位考虑患者的运动限度,个体化制订运动方案。(2)成年人(部分高龄和身体因病不适合运动者除外)每周至少有 5 d,每天 30~45 min 的体力活动(如快走、慢跑、骑自行车或其他有氧代谢运动等;I级推荐,B级证据)。

#### 十、肥胖

有研究证据显示肥胖人群易患心脑血管病,这与肥胖可导致高血压、高血脂、高血糖是分不开的。国内对 10 个人群的前瞻性研究表明,肥胖者缺血性卒中发病的相对危险度为 2.0<sup>[33]</sup>。国外有研究显示男性腹部肥胖和女性体质指数(body mass index, BMI)增高是卒中的独立危险因素<sup>[34]</sup>。迄今为止,尚无临床研究检验体重减轻是否可以降低卒中的危险性。然而大量的临床研究均显示,无论是否高血压患者,体重减轻都可以引起血压水平的下调。25 个研究的荟萃分析显示平均体重减轻 5.1 kg,收缩压和舒张压分别平均下降 4.4 和 3.6 mm Hg<sup>[35]</sup>。

**推荐意见:**(1)肥胖和超重者应减轻体重,以降低卒中风险(I级推荐,A级证据)。(2)肥胖和超重者可通过健康的生活方式、良好的饮食习惯、增加体力活动等措施减轻体重(I级推荐)。

#### 十一、代谢综合征

代谢综合征包括腹型肥胖、血脂异常、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗等。但代谢综合征的诊断标准尚未统一,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的切点上仍存在差异。至今针对代谢综合征尚无直接治疗措施,其治疗仍是针对各个组分和疾病状态的组合进行的,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两个方面给予积极主动干预(I级推荐)。(2)药物治疗应根据患者的具体情况,针对不同的危险因素,实施个体化治疗(包括降低血压、调节血脂、控制血糖以及抗血小板治疗等)。

#### 十二、饮酒过量

大多数研究表明,酒精消耗和卒中发生的危险度之间有一种 J 形关系。也就是说,轻、中度饮酒有保护作用,而过量饮酒则会使卒中风险升高。对饮酒与卒中相关性的 35 个观察研究荟萃分析<sup>[36]</sup>,将饮酒量分为戒酒、<1 drink/d、1~2 drink/d、>2~5 drink/d、>5 drink/d 五个等级(1 drink 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 drink 者缺血性和出血性卒中风险分别升高 1.69 倍和 2.18 倍;每天饮酒小于 1 drink 者总体卒中和缺血性卒中的发生风险则分别降低了 17% 和 20%;每天饮酒 1~

2 drink 仅使缺血性卒中的发生降低了 28%。因此经换算,男性每天较适宜的饮酒量为高度数白酒不超过 50 ml(1 两,酒精含量 <25 g),啤酒不超过 640 ml,葡萄酒不超过 200 ml(女性饮酒量需减半)可能会减少心脑血管病的发生。

**推荐意见:**(1)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,不要酗酒;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)。

#### 十三、高同型半胱氨酸血症

大量研究支持同型半胱氨酸水平的升高和动脉粥样硬化性疾病存在联系。叶酸与维生素 B<sub>6</sub> 和 B<sub>12</sub> 联合应用,可降低血浆同型半胱氨酸浓度,但对于降低卒中风险的研究结果不一致。心脏转归预防评价 2(Heart Outcome Prevention Evaluation, HOPE-2)研究<sup>[37]</sup>提示联合应用维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、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、心肌梗死及卒中等复合终点事件的发生没有影响。维生素预防卒中(Vitamin Intervention for Stroke Provention, VISP)研究<sup>[38]</sup>发现,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。一项纳入 8 个随机研究 16 841 例患者的荟萃分析<sup>[39]</sup>则显示,补充叶酸使卒中风险降低了 18%。

**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量叶酸(400 μg/d),维生素 B<sub>6</sub>(1.7 mg/d),维生素 B<sub>12</sub>(2.4 μg/d),可能有助于降低卒中的发病风险(II级推荐,C级证据)。(2)已诊断为高同型半胱氨酸血症的患者,可以给予叶酸和维生素 B 族治疗,预防缺血性卒中,但其有效性尚未得到充分证实(II级推荐;B级证据)。

#### 十四、口服避孕药

在对含有低剂量雌激素的新型口服避孕药所进行的大多数研究中,并未发现有增加卒中危险性的作用。然而,仍有少数研究报道认为在部分特殊群体,如 35 岁以上、吸烟、高血压、糖尿病、偏头痛或既往有血栓病史的女性,使用口服避孕药则卒中危险性可能会升高<sup>[40]</sup>。

**推荐意见:**(1)不推荐年龄大于 35 岁、有吸烟、高血压、糖尿病、偏头痛、既往血栓病史等危险因素的女性使用口服避孕药(C级证据)。(2)对于那些口服避孕药,并由此而导致卒中危险增加者,应更加积极治疗已有的卒中危险因素(II级推荐,C级证据)。

#### 十五、绝经后激素疗法

妇女健康临床研究(Women's Health Initiative, WHI)<sup>[41]</sup>目的是观察女性绝经后雌激素治疗在心脑血管疾病一级预防中所起的作用,该研究由于血管性事件发生率的升高(10 000 人中每年增加 8 例卒中)而被迫终止。对于存在其他使用激素替代疗法适应证的患者,目前尚无有效的证据资料可供参考。

**推荐意见:**不推荐使用绝经后雌激素治疗或选择性雌激

素受体调节剂治疗用于卒中中的一级预防(A级证据)。

#### 十六、睡眠呼吸紊乱

有流行病学调查研究表明,习惯性打鼾是缺血性卒中的独立危险因素<sup>[42]</sup>。另有一项病例对照研究显示,由于阻塞性睡眠呼吸暂停导致的日间睡眠过度与卒中之间存在相关性<sup>[43]</sup>。

**推荐意见:**成年人(尤其是腹型肥胖、心脏病和高血压人群)应注意有无睡眠呼吸紊乱症状。如有症状,应进一步请有关专科医师对其进行远期评估(I级推荐,A级证据)。

#### 十七、高凝状态

大部分获得性和遗传性高凝状态(血栓形成趋势)与静脉血栓形成有关,而与动脉性缺血性卒中关系不大。在年轻的女性缺血性卒中患者中,有数据证实抗磷脂抗体出现的机会更高<sup>[44]</sup>。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卒中。大部分病例对照研究并没有发现遗传性血液高凝状态与卒中的相关性。

**结论意见:**目前尚无足够证据表明需对具有遗传性或获得性血栓形成倾向的患者进行筛查及卒中的预防性治疗。

#### 十八、炎症

炎症影响动脉粥样硬化性斑块的形成、增长和不稳定性<sup>[45]</sup>。研究已证实超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和脂蛋白磷脂酶A<sub>2</sub>均与卒中风险相关。他汀类药物的前瞻性随机试验<sup>[46]</sup>显示,CRP下降及他汀类药物的使用与减慢冠状动脉粥样硬化斑块进展及降低心血管事件发生率明显相关。风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等慢性系统性免疫炎症性疾病也可增加卒中风险。前瞻性研究表明,风湿性关节炎患者心血管病(包括卒中)的风险将升高1.4~2.0倍<sup>[47-48]</sup>,35~55岁的女性风湿性关节炎患者危险性尤其明显<sup>[47]</sup>。

**推荐意见:**(1)对没有心脑血管病的患者可以考虑检测炎症因子,如超敏C-反应蛋白或脂蛋白磷脂酶A<sub>2</sub>评价其发生卒中的风险。但其作为临床常规检查的有效性尚未得到证实(II级推荐,B级证据)。(2)可以考虑对hs-CRP水平升高的患者应用他汀类药物降低卒中的风险(II级推荐,B级证据)。(3)类风湿性关节炎或全身性红斑狼疮等慢性炎症性疾病患者,可能会增加卒中的风险(I级推荐,B级证据)。

#### 十九、阿司匹林用于卒中一级预防

一项荟萃分析收集了6个大型随机试验(人群平均年龄为64.4岁,47 293例应用阿司匹林;45 580例应用安慰剂),评估阿司匹林在心脑血管事件一级预防中的效益,结果显示阿司匹林没有降低总体卒中的风险,但降低了冠状动脉和心血管事件,也降低了心血管死亡率及全因死亡率<sup>[49]</sup>。女性健康研究(Women's Health Study, WHS)结果,阿司匹林使女性卒中降低17%,其中缺血性卒中降低24%<sup>[50]</sup>。

最近,美国预防工作组和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。另有几项新近完成的关于阿司匹林用于糖尿病患者预防卒中的研究。JPAD研究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<sup>[51]</sup>。POPADAD(Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes)研究是一项随机双盲的安慰剂对照试验,研究人群为1型或2型成年糖尿病患者,伴有踝肱指数 $\leq 0.99$ ,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性疾病的糖尿病患者有预防的益处<sup>[52]</sup>。

**推荐意见:**(1)推荐在卒中风险足够高(10年心脑血管事件风险为6%~10%)的个体中使用阿司匹林进行心脑血管病预防(I级推荐,A级证据)。(2)阿司匹林(每日75mg或隔日100mg)可用于风险足够高的女性(治疗益处超过风险)预防首次卒中(II级推荐,B级证据)。(3)不推荐阿司匹林用于低危人群的卒中一级预防(A级证据)。(4)对于无其他明确的心血管病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 $\leq 0.99$ )的患者,不推荐使用阿司匹林作为卒中一级预防(B级证据)。

**撰写组成员:**王文志、龚涛、张苏明、王拥军、刘鸣、饶明俐、吕传真、崔丽英、王纪佐、黄如训、董强、黄一宁、吴江、曾进胜、许予明、孙海欣

**参加讨论人员(以姓氏拼音排序):**包雅琳、蔡晓杰、樊东升、范薇、高山、贺茂林、胡学强、贾建平、李威、李正仪、刘新峰、蒲传强、宋水江、王伟、王捷、吴世政、徐安定、徐恩、马传祝、杨期东、张朝东、张黎明、张微微、张通、赵钢、周广喜、周华东、朱榆红

#### 参 考 文 献

- [1] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
- [2] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [3] Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
- [4] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 517-584.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. *中华神经科杂志*, 2010, 43: 146-153.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005年修订版). *高血压杂志*, 2005, 13(Suppl): S5-41.
- [7] Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 1989, 298: 789-794.
- [8] Kurth T, Kase CS, Berger K, et al. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*, 2003, 34: 2792-2795.
- [9] Iribarren C, Darbinian J, Klatsky AL, et al. Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neuroepidemiology*, 2004, 23: 38-44.
- [10] Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*, 1988, 259: 1025-1029.
- [11] US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- [12] Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and

- MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000, 355: 253-259.
- [13] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359: 1004-1010.
- [14] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 2005-2016.
- [15] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22: 983-988.
- [16] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究. *中华内科杂志*, 2004, 43: 491-494.
- [17] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
- [18] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857-867.
- [19] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2066-2078.
- [20] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, 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 Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 854-906.
- [21] 心房颤动的诊断与药物治疗(中国专家共识). *心脑血管病防治*, 2008, 8: 215-222.
- [22] Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G. Cardiac investigation in patients with cerebrovascular disease. // Ginsberg M, Bogousslavsky J. Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Malden; Blackwell Science, 1998.
- [23] Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1997, 336: 251-257.
- [24] Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*, 2003, 32: 563-572.
- [25] Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*, 1994, 309: 11-15.
- [26] 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. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390-427.
- [27] 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. *Stroke*, 2006, 37: 1583-1633.
- [28] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1493-1501.
- [29] Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*, 1999, 282: 1233-1239.
- [30] He K, Song Y, Davi GL, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*, 2004, 35: 1538-1542.
- [31] Umesawa M, Iso H, Date C, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke*, 2006, 37: 20-26.
- [32] Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 2003, 34: 2475-2481.
- [33] 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. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 430-433.
- [34] Park JW, Lee DY, Kim SY, et al. BMI and stroke risk in Korean women. *Obesity*, 2008, 16: 396-401.
- [35] Kurth T, Gaziano JM, Kathryn M, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*, 2005, 111: 1992-1998.
- [36] Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289: 579-588.
- [37] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1567-1577.
- [38] 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. *JAMA*, 2004, 291: 565-575.
- [39] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369: 1876-1882.
- [40] Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 741-747.
- [41] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 1701-1712.
- [42] Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, et al. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology*, 1992, 42 (7 Suppl 6): S75-81.
- [43] Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, et al. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res*, 2003, 12: 313-318.
- [44] Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke*, 2002, 33: 2396-2400.
- [45] Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: A33-A46.
- [46] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 29-38.
- [47] Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 198-200.
- [48] Bartolucci A, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 746-750.
- [49] Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, et al. Aspirin for the

primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, 2006, 295: 306-313.

[50] Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med, 2005, 352: 1293-1304.

[51] 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. JAMA, 2008, 300: 2134-2141.

[52] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ, 2008, 337: a1840.

(收稿日期:2011-01-11)

(本文编辑:包雅琳)