

中国脑血管病一级预防指南 2019



扫一扫下载指南原文

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

通信作者:王文志,首都医科大学北京市神经外科研究所 100070, Email: qgnfbwwz@163.com; 龚涛,北京医院神经内科 100730, Email: gb20598@sina.com; 刘鸣,四川大学华西医院神经内科,成都 610041, Email: wyplmh@hotmail.com; 崔丽英,中国医学科学院北京协和医院神经科 100730, Email: pumchcuily@sina.com

【摘要】 自《中国脑血管病一级预防指南 2015》发布以后,近几年国内外一些大型人群研究结果陆续发表。基于此背景,中华医学会神经病学分会脑血管病学组再次对《中国脑血管病一级预防指南 2015》进行更新。于 2018 年下半年启动修订工作,组织多名临床和流行病学专家,重点查阅了大量国内外近几年发表的相关文献,经过学组专家多次讨论后定稿。新指南更加强调应针对脑血管病的主要危险因素积极进行早期干预。

【关键词】 脑血管病; 一级预防; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.002

Guidelines for the primary prevention of cerebrovascular diseases in China 2019

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society

Corresponding authors: Wang Wenzhi, Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: qgnfbwwz@163.com; Gong Tao, Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China, Email: gb20598@sina.com; Liu Ming, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: wyplmh@hotmail.com; Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchcuily@sina.com

【Abstract】 Since the publication of "Guidelines for the primary prevention of cerebrovascular diseases in China 2015", some large-scale population-based studies on primary prevention have been published in the past few years. Based on this background, the Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society organized experts to update and revise the guidelines again. The writing team and the committee of experts including clinical and epidemiological experts started the revision work in the latter half of 2018. It has been revised after many discussions and a large number of related and recently published literatures were reviewed and consulted. The new guidelines place more emphasis on early interventions for the main risk factors of cerebrovascular disease.

【Key words】 Cerebrovascular disorders; Primary prevention; Guideline

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.002

脑血管病对国民的健康和生命造成严重危害,目前脑卒中在我国的流行状况仍处于高峰期,并导致巨大的疾病负担。“十二五”期间,在国家科技部科技支撑计划课题和国家卫生健康委员会疾病预防控制局的支持下,2013 年首次完成了我国规模最大、并具有全国代表性的脑血管病流行病学专项调查,调查涵盖了全国 31 个省(自治区、直辖市)的 155 个县(区),样本人群约 60 万人。该项研究也是我国首次完成的大规模、方法规范、标准统一、质控严格,并具有全国代表性的脑血管病现况调查。结果显示,全国 20 岁及以上成年人脑卒中的患病

(粗)率为 1 596.0/10 万;加权率为 1 114.8/10 万。首次脑卒中发病(粗)率为 345.1/10 万;加权率为 246.8/10 万。脑卒中死亡(粗)率为 159.2/10 万;加权率为 114.8/10 万^[1]。以此数据推算,在任意时间点全国约有脑卒中存活者 1 100 余万人,每年首次发生脑卒中者 240 余万,每年死于脑卒中者 110 余万。

国内近年完成的相关疾病流行病学调查数据表明,中国目前约有高血压患者 2.7 亿,糖尿病患者 1.1 亿,血脂异常患者 1.6 亿,并且这些脑血管病的高风险人数还在持续攀升^[2-3]。尽管在过去 20 年

里,脑血管病的临床诊治技术和疗效已经有了较大的进步和提高,但由于很多脑卒中患者的脑损伤已无法完全逆转,多数患者会留下不同程度的后遗症,影响患者的工作和日常活动能力。因此,针对目前中国的现状,减少脑血管病危害和疾病负担的最有效方法是应加强和重视患者首次发病前的一级预防,即针对脑血管病的危险因素积极地进行早期干预,努力减少脑卒中的人群发病率。

2015 年,中华医学会神经病学分会脑血管病学组完成并发布了第三次修订版《中国脑血管病一级预防指南 2015》。近几年,不少新的大人群研究结果陆续报道,“指南”迫切需要再次更新。本次修订工作于 2018 年下半年启动,撰写组在接受任务后,组织多位临床和流行病学专家参与,严格按照撰写指南的规范和要求,查阅了大量国内外特别是近几年发表的相关文献,经过多次认真讨论修改完成。本版“指南”引用的文献截至 2018 年 12 月 31 日正式发表的文章,推荐类别和证据级别与《中国脑血管病一级预防指南 2015》的标准一致。

不可干预的危险因素

一、年龄

年龄增长导致心血管系统疾病风险累计效应以及脑卒中危险因素的增加,显著提高了缺血性卒中和脑出血的发病风险或发病率^[1]。天津农村地区长达 22 年的脑卒中监测结果发现,男性脑卒中、缺血性卒中和出血性卒中的发病年龄呈年轻化趋势^[2]。

二、性别

各年龄段脑卒中、缺血性卒中和出血性卒中的患病率、发病率和死亡率男性多高于女性,但在 80 岁以上年龄组女性出血性卒中的发病率和脑卒中死亡率高于男性,可能是男女期望寿命差异的结果^[4]。

三、种族

脑卒中风险存在种族差异已得到流行病学研究的支持。与白种人(170~335/10 万)相比,45~74 岁中国人脑卒中的发病率(205~584/10 万)稍高,并且出血性卒中的比例也相对较高(33%比 12%)^[5]。

四、遗传因素

脑卒中是复杂的多基因遗传病,是由遗传、环境和血管等共同因素引起的神经系统疾病。阳性家族史可增加近 30% 的脑卒中风险[OR=1.3,

95%CI 1.2~1.5]; $P<0.000\ 01$]^[6]。全基因组常见变异单核苷酸多态性数据分析显示,心源性栓塞(32.6%)与大血管病(40.3%)遗传度相似,但小血管病遗传度较低(16.1%)^[7]。

颅内动脉瘤是一些特定遗传疾病的特征性表现,这些特定遗传疾病包括常染色体显性遗传性多囊肾、关节松弛皮肤脆弱综合征 IV 型(EDS-IV,即所谓的血管型先天性结缔组织发育不全综合征)。在 8% 的常染色体显性遗传多囊肾疾病(ADPKD)和 7% 的肌纤维发育不良患者中同时并发颅内动脉瘤^[8-9]。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相关。

推荐意见:(1)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 人患蛛网膜下腔出血或可疑颅内动脉瘤的患者,可以考虑应用计算机断层造影(CTA)或磁共振血管造影(MRA)等非侵袭性技术筛查未破裂颅内动脉瘤(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

五、出生体重

研究表明,出生体重小于 2 500 g 者患脑卒中的风险是出生体重 4 000 g 者的 2 倍以上,介于二者之间的出生体重和脑卒中风险呈现出显著的线性趋势^[10]。而较正常出生体重组,高出生体重组成年人肥胖的风险增加 2 倍,并且与年轻成年人颈动脉壁厚度的增加相关^[11]。

可干预的危险因素

一、高血压

目前我国人群的高血压患病率呈升高趋势。最新高血压调查数据显示,我国 ≥ 18 岁成人高血压患病率为 23.2%,以此推算,全国患者数达 2.45 亿;正常高值血压检出率为 41.3%,人数达 4.35 亿。高血压患者的知晓率、治疗率和控制率近年来虽有明显提升,但总体仍处于较低水平,分别为 51.5%、46.1% 和 16.9%。高钠、低钾膳食、超重和肥胖是导致我国人群高血压患者增多的重要因素^[12]。

高血压是脑卒中最重要危险因素。在我国,73% 的脑卒中负担与高血压有关^[13]。高血压和脑卒中之间存在强烈的、连续的、一致的、独立的相关性^[14]。即便是在正常血压范围内,血压越高,脑卒中风险也越大。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 30%^[15]。最近几项前瞻性研究的荟

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(动态血压每增加 1 个标准差,死亡风险增加 58%, $HR=1.58$, 95% CI 1.56~1.60;临床测量收缩压每增加 1 个标准差,死亡风险增加 2%, $HR=1.02$, 95% CI 1.00~1.04)。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^[16-17]。

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,特别是血压为正常高值者(收缩压 120~139 mmHg 或舒张压 80~89 mmHg),建议应用非药物治疗或调整生活方式以降低血压。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,及时调整用药品种或剂量,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 2018》一致^[18]。同时可以参考 10 年心血管风险的评估结果,制定高血压治疗方案^[19]。降压治疗能够降低约 20%~30% 的脑卒中发病风险,能减少因高血压导致的相关器官的损害或死亡^[20]。强化降压是否可降低脑卒中的发生,及是否安全仍存争议。在有高心血管风险的糖尿病患者参加的 ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 降压试验结果显示,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 0.39~0.89),但两组的主要结局(联合非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中或心血管病死亡)无显著差异^[21]。收缩压干预试验(Systolic Blood Pressure Intervention Trial, SPRINT)研究结果显示,和标准降压治疗组(收缩压目标值<140 mmHg)相比,强化降压治疗组(收缩压目标值<120 mmHg)降低了 25% 的心血管事件和 27% 的全死因死亡。但强化降压治疗组和标准降压治疗组的脑卒中发生风险差异无统计学意义($HR=0.89$, 95% CI 0.63~1.25, $P=0.500$)^[22]。对强化降压治疗研究的荟萃分析发现,强化降压治疗可降低脑卒中和心血管复合事件的发生率,但是增加了包括慢性肾病等严重不良事件的发生,在颈动脉或颅内动脉狭窄的亚组,强化降压的疗效尚无统计学意义^[23-25]。各类抗高血压药物均可应用以降低脑卒中风险。 β 受体阻滞剂能够进一步减少近期心肌梗死患者的复合心

血管事件的风险($RR=0.29$, 95% CI 0.22~0.34);钙离子拮抗剂在预防脑卒中方面有一定的优势($RR=0.92$, 95% CI 0.85~0.98),血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体 II 拮抗剂,对于糖尿病患者降压治疗可能额外获益^[26-28]。血压降低的目标因患者特点及合并症不同有所差异。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。

推荐意见:(1)建议各级医院建立成年人首诊测量血压制度;30 岁以上者每年应至少测量血压 1 次;积极推荐家庭自测血压或 24 h 动态血压监测,有助于识别白大衣高血压或隐性高血压(I 级推荐, A 级证据)。(2)推荐进行心脑血管事件发病风险评估,有助于选择启动药物治疗高血压的时机(I 级推荐, A 级证据)。(3)正常血压高值者(收缩压 120~139 mmHg 或舒张压 80~89 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)。(4)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)。(5)降压目标:普通高血压患者应将血压降至<140/90 mmHg(I 级推荐, A 级证据);伴糖尿病或蛋白尿肾病的高血压患者应进一步降低至 130/80 mmHg(II 级推荐, B 级证据)。65~79 岁老年人可根据具体情况降至<150/90 mmHg,如能耐受,还应进一步降低至<140/90 mmHg(II 级推荐, B 级证据),≥80 岁的老人血压一般降至<150/90 mmHg(II 级推荐, B 级证据)。(6)若能有效降压,各类抗高血压药物均可使用,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)。

二、吸烟

很多研究证据显示,吸烟是缺血性卒中重要且独立的危险因素^[29-31]。吸烟可使缺血性卒中的相对危险增加 90%,使蛛网膜下腔出血的危险增加近 2 倍^[32]。Kelly 等^[33]对 169 871 名 40 岁以上中国人群的前瞻性随访研究发现,吸烟是脑卒中的独立危险因素,两者间存在剂量反应关系。随着每日吸烟数量增加,脑卒中风险随之升高。男性脑卒中事件发生和死亡的人群归因危险分别是 14.2% 和 7.1%,而女性则为 3.1% 和 2.4%。一项针对 15~49 岁男性

的病例对照研究也发现,与从不吸烟者相比,吸烟者发生缺血性卒中的相对危险是 1.88。此外,按每日吸烟量分层时,吸烟与缺血性卒中的发生存在剂量-反应关系。每日吸烟<11 支者,其相对危险度为 1.46,但当每日吸烟 40 支以上时,其相对危险度达到 5.66^[34]。纳入 461 211 名参加者的中国慢性病前瞻性研究项目(China Kadoorie Biobank, CKB)发现,与从不吸烟者相比,每日吸烟<15 支、15~24 支和≥25 支者,发生缺血性卒中的相对危险度分别是 1.17(95%CI 1.11~1.23)、1.22(95%CI 1.16~1.29)和 1.22(95%CI 1.13~1.31)^[35]。最近一项纳入 55 篇文献包括 141 个队列研究的荟萃分析结果表明,每天只吸 1 支烟,患冠心病和脑卒中的危险比预期大得多,其危险是每天吸 20 支烟的一半左右。对于有心脑血管疾病危险的吸烟者来说,没有一个安全的吸烟水平,这类人群应该以戒烟为目标,而不仅仅是减少吸烟量^[36]。

研究证实被动吸烟同样也是脑卒中的一个重要危险因素,在调整了 13 个潜在危险因素后,被动吸烟的女性发生脑卒中的风险是不存在被动吸烟女性的 1.56 倍(95%CI 1.03~2.35),而且与被动吸烟的数量和持续时间存在剂量反应关系^[37]。近期一项包括 24 个研究的关于被动吸烟与脑卒中、缺血性心脏病和慢性阻塞性肺病的荟萃分析发现,被动吸烟会增加脑卒中的风险($RR=1.35$, 95%CI 1.22~1.50)^[38]。美国一项对 21 743 名参加者在 2003—2012 年的随访研究发现,在调整脑卒中其他危险因素后,被动吸烟可使脑卒中发生的风险增加 30%^[39]。

英国一项心血管疾病及其危险因素的前瞻性研究发现,调整其他危险因素后,吸烟者发生脑卒中的危险性是不吸烟者的 3 倍多($RR=3.7$, 95%CI 2.0~6.9)。已戒烟者比吸烟者发生脑卒中的危险低,但比从不吸烟者发生脑卒中的危险性高($RR=1.7$, 95%CI 0.9~3.3)。那些改吸烟斗和雪茄者发生脑卒中的危险也显著增加($RR=3.3$, 95%CI 1.6~7.1),与吸烟者发生脑卒中的危险相似;完全放弃吸烟者中,5 年内发生脑卒中的危险降低;其中 5 年内每日吸烟少于 20 支者戒烟后发生脑卒中的危险恢复到从不吸烟者的水平;每日大量吸烟者戒烟后发生脑卒中的危险是从不吸烟者的两倍($RR=2.2$, 95%CI 1.1~4.3);随访 5 年内,经年龄调整后,彻底放弃吸烟者发生脑卒中的危险($RR=1.8$, 95%CI 0.7~4.6)比继续吸烟者低($RR=4.3$, 95%CI 2.1~

8.8)^[40]。中国一项针对 40 岁以上人群,包括 12 704 名研究对象的社区横断面研究发现,与从不吸烟者比较,戒烟者的戒烟时间<5 年、5~19 年和≥20 年发生脑卒中的风险分别是 3.47(95%CI 1.42~8.49)、3.37(95%CI 1.95~5.80)和 0.95(95%CI 0.49~1.84)^[41]。

另有研究表明,社区禁烟令的颁布与降低脑卒中风险相关。美国亚利桑那州颁布全州范围多数室内公共场所(包括工作区、餐厅以及酒吧等)禁烟令以来,脑卒中风险比实行禁令前降低 14%^[42]。

推荐意见:(1)吸烟增加脑卒中发病风险是明确的。应动员全社会参与,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)吸烟者应戒烟(Ⅰ级推荐,A 级证据);不吸烟者也应避免被动吸烟(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害的认识。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、飞机场、火车站等公共场所严禁吸烟,以减少吸烟对公众的危害(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

三、糖尿病

糖尿病是脑卒中的独立危险因素,糖尿病可使脑卒中的风险增加 1 倍以上,而大约 20% 的糖尿病患者最终将死于脑卒中^[43]。国内一项涵盖 51 万名 30~79 岁人群的前瞻性人群队列研究显示,糖尿病显著增加缺血性卒中($OR=1.68$, 95%CI 1.60~1.77)及颅内出血($OR=1.24$, 95%CI 1.07~1.44)的风险,并且随着糖尿病病史的延长,心脑血管病风险逐渐增加^[44]。糖尿病作为脑卒中的危险因素可能存在性别差异。国外一项纳入 64 项前瞻性队列研究,共计 775 385 例糖尿病患者的荟萃分析显示,男性($RR=1.83$, 95%CI 1.60~2.08)和女性($RR=2.28$, 95%CI 1.93~2.69)糖尿病均可增加卒中风险。与男性相比,女性糖尿病的卒中风险更高($RR=1.27$, 95%CI 1.10~1.46)^[45]。此外,国内一项纳入 53 个前瞻性队列研究,共计 1 611 339 例糖尿病前期患者的荟萃分析显示,糖尿病前期(包括空腹血糖受损或糖耐量受损)均显著增加脑卒中的发病风险^[46]。

中华医学会糖尿病学分会建议将普通人群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^[47]。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。国内一项纳入 13 项随机对照试验、共计 58 160 例 2 型糖尿病患者的荟萃分析显示,与常规治疗相比,

强化血糖控制对脑卒中发生率并无显著影响($RR=0.94$, $95\%CI$ 0.84~1.06, $P=0.333$), 但能降低主要心血管病事件, 尤其是心肌梗死的发生率^[48]。

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^[49]。国外一项纳入 49 项随机对照试验、共 73 738 例糖尿病患者的荟萃分析结果显示, 对收缩压 >140 mm Hg 的人群进行降压治疗可显著降低脑卒中的发生率($RR=0.77$, $95\%CI$ 0.65~0.91)^[50]。另外一项对 100 354 例 2 型糖尿病患者的荟萃分析同样表明, 对高血压人群每降低 10 mm Hg 的收缩压可降低 27% 的卒中发生率($95\%CI$ 0.64~0.83), 每 1 000 人年的绝对风险下降 4.06($95\%CI$ 2.53~5.40)^[51]。而最近对 ACCORD-BP 和 SPRINT 临床试验进行的合并亚组分析显示, 在 2 型糖尿病患者群中, 与收缩压目标值降为 <140 mmHg 相比, 将收缩压目标值降为 <120 mmHg 并不能显著降低脑卒中的发生风险($HR=0.79$, $95\%CI$ 0.47~1.32)^[52]。而另一项发表于 2016 年的荟萃分析汇集了 19 项研究的 45 000 个研究对象, 提示在糖尿病患者中采用强化降压治疗能够减少心脑血管事件的发生($RR=0.83$, $95\%CI$ 0.71~0.96)^[53]。

对心脑血管疾病高风险人群, 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卒中中发生的有效性。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脑血管事件的发生率降低 24% ($95\%CI$ 19~28)^[54]。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^[55]。总体而言, 贝特类药物治疗与卒中风险降低无显著相关性($RR=1.02$, $95\%CI$ 0.90~1.16)。然而亚组分析表明, 贝特类药物治疗在糖尿病、心血管病及卒中患者中可降低致死性卒中风险($RR=0.49$, $95\%CI$ 0.26~0.93)。ACCORD 研究结果显示, 非诺贝特与辛伐他汀联合应用并不能降低致死和非致死性心脑血管事件的发生($HR=0.92$, $95\%CI$ 0.79~1.08)^[56]。

推荐意见: (1) 脑血管病高危人群应定期检测血糖, 必要时检测糖化血红蛋白或做糖耐量试验, 及早识别糖尿病或糖尿病前期状态(Ⅰ级推荐, A 级证据)。(2) 糖尿病患者应改进生活方式, 首先控

制饮食, 加强身体活动, 必要时口服降糖药或采用胰岛素治疗。推荐一般糖尿病患者血糖控制目标值为糖化血红蛋白 $<7.0\%$ (Ⅰ级推荐, A 级证据)。(3) 糖尿病患者的血压 $\geq 140/90$ mmHg 时应开始使用药物降压治疗(Ⅰ级推荐, A 级证据); 糖尿病合并高血压患者的降压目标应低于 130/80 mmHg(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

四、心房颤动

心房颤动(atrial fibrillation)患者的缺血性卒中发病风险比健康人高 4~5 倍。一项基于亚洲 8 个国家包含了 58 篇文章的荟萃分析得到心房颤动的发病率为 5.38‰/年, 心房颤动患者的缺血性卒中发病风险为每年 3%, 亚洲各国心房颤动发病率和患病率均呈上升趋势^[57]。我国西南地区医保数据库显示, 自 2001—2012 年, 我国心房颤动患病率增加 20 倍, 心房颤动相关脑卒中增加 13 倍^[58]。

研究发现, 长时程心电监测有助于提高心房颤动的检出率^[59-60]。心房颤动患者应采用卒中中危险分层和出血危险分层作为应用抗栓策略的依据, 其中, 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)患者的卒中中危险分层。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 分属于低出血危险人群, 评分 ≥ 3 分属于高出血危险人群。

根据危险分层选择抗栓药物是减少心房颤动患者卒中风险的一种安全且有效治疗方式。调整剂量的华法林至国际标准化比值(international normalized ratio, INR)达 2~3, 可使非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)患者卒中的相对危险度降低, 全因死亡率显著降低。对于 NVAF 患者, 直接凝血酶抑制剂达比加群(dabigatran)^[61]、直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班(rivaroxaban)^[62]、阿哌沙班(apixaban)^[63-64]及依度沙班(edoxaban)^[65]是已经上市的新型口服抗凝药物, 具有固定治疗剂量的优势, 不需要化验监测 INR, 相对安全。但上述新型口服剂(不包括阿哌沙班)不适用于严重肾功能损害者(肌酐清除率 <15 ml/min)。对已有研究的荟萃分析结果显示, 与华法林比较, 新型口服抗凝药物在降低卒中或系统性栓塞的疗效方面具有优势, 且在大出血和颅内出血上具有明显的安全性^[66]。

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)与卒中和出血相关^[67]。抗凝治疗能够安全用于心房

颤动伴有中度或中到重度 CKD[估算肾小球滤过率($eGFR$) $\geq 15\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$]]的患者。瑞典数据库结果提示在华法林治疗的 CKD 合并心房颤动的患者中脑卒中风险降低 26%^[68],加拿大的社区登记研究提示,华法林治疗 $eGFR$ 小于 $15\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 的心房颤动患者,出血的风险为 63.4/100 人年,远远高于 $eGFR$ 大于 $90\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 的心房颤动患者 6.1/100 人年,尤其是在治疗起始的 30 d 内^[69]。在一项针对主要新型口服抗凝药物试验的荟萃分析中,轻度或中度 CKD 的患者接受新型口服抗凝药治疗时,其脑卒中($RR=0.75$, $95\%CI$ 0.66~0.85)、系统性栓塞($RR=0.80$, $95\%CI$ 0.68~0.94)或主要出血事件($RR=0.87$, $95\%CI$ 0.79~0.95)均低于接受华法林治疗的研究对象^[70]。对于服用新型口服抗凝药的心房颤动患者,应当定期监测肾功能,以便进行剂量调整,并细化风险评估^[71],新型口服抗凝药的对照试验均不包括严重 CKD 患者(肌酐清除率 $<25\sim 30\text{ ml/min}$)。

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。一项随机比较经皮左心耳 WATCHMAN 封堵器与华法林治疗的研究显示,经过平均 18 个月的随访期,左心耳封堵术组(患者术后服用华法林至少 45 d,超声心动图确认左心耳闭合后服用阿司匹林联合氯吡格雷 6 个月,之后改为阿司匹林单药治疗)对于主要结局事件(包括缺血性或出血性卒中、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(目标 INR 为 2~3; $RR=0.62$, $95\%CI$ 0.35~1.25, 达到非劣效性),单独脑卒中事件亦低于华法林组($RR=0.71$, $95\%CI$ 0.35~1.64)^[72]。

推荐意见:(1)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)。高危患者长时程心电监测可提高房颤检出率,但应结合经济状况考虑个体可接受的监测时长(Ⅱ级推荐, A 级证据)。(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治疗监测(INR),决定进行适合的个体化抗栓治疗(Ⅰ级推荐, C 级证据)。(3)瓣膜性心房颤动患者,如 CHA_2DS_2-VASc 评分 ≥ 2 分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(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, CHA_2DS_2-VASc 评分 ≥ 2 分且出血性并发症风险较低的患者,建议口服华法林抗凝治疗(INR 目标值范围在 2~3)(Ⅰ级推荐, A 级证据);如有条件也可选择新型口服抗凝剂,如达比加群、阿哌沙班、利伐沙班或依度沙班(B 级证据);但对严重肾功能损害(肌酐清除率 $<15\text{ ml/min}$)者或透析的非瓣膜性心房颤动患者,不推荐使用上述几种新型抗凝剂(C 级证据)。(5)非瓣膜性心房颤动患者 CHA_2DS_2-VASc 评分为 1 分,且出血风险较低,抗栓治疗可用可不用。如果选用抗凝治疗或阿司匹林治疗,治疗方案需根据个体化原则(出血风险、经济负担、耐受性等)确定(Ⅲ级推荐, C 级证据);对于 CHA_2DS_2-VASc 评分为 0 分的非瓣膜性心房颤动患者,不推荐抗栓治疗(B 级证据)。(6)对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,但患者需能够承受至少 45 d 的术后抗凝治疗(Ⅲ级推荐, B 级证据)。

五、其他心脏病

除心房颤动外,患有其他类型的心脏病也可能增加脑卒中的风险。一项针对急性心肌梗死患者的随机对照研究显示,与单用阿司匹林相比,应用华法林或华法林联合阿司匹林,降低了急性心肌梗死导致的死亡、非致死性再梗死、栓塞性卒中的发生率,但同时增加了出血风险^[73]。评价华法林与阿司匹林治疗心力衰竭疗效的 WARCEF 试验显示,与阿司匹林组对照,华法林可显著降低缺血性卒中的发生率,但大出血的发生率却显著高于阿司匹林组^[74]。一项随机对照试验研究显示,口服维生素 K 拮抗剂联合 100 mg 阿司匹林用药可减少机械性瓣膜或心房颤动合并生物瓣膜或既往血栓栓塞病史患者脑卒中的发生率和总死亡率,且并未增加主要出血风险^[75]。无菌性血栓性心内膜炎治疗的关键原则是控制潜在疾病,对存在系统性栓塞或肺栓塞的无菌性血栓性心内膜炎患者可给予肝素抗凝治疗。20%~40% 的感染性心内膜炎患者有血栓栓塞事件,其中大部分累及中枢神经系统。抗生素治疗是减少栓塞事件发生率最重要的手段。抗凝治疗不能降低脑栓塞风险,却使得颅内出血风险增加。目前没有证据表明抗凝治疗可以减少二尖瓣环钙化患者的卒中风险,也没有证据支持主动脉粥样硬化患者抗栓治疗预防缺血性卒中,对于卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)或房间隔膨出瘤(atrial septal aneurysm, ASA)患者也同样没有可推

荐的能够预防脑卒中的方法。

推荐意见:建议成年人定期体检,及时发现心脏疾病(I级推荐,B级证据)。疑有心脏病的患者,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个体化的脑卒中或其他系统性栓塞预防方案。

六、血脂异常

血脂异常与脑卒中发病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,脑卒中的发病风险增加 25%^[76]。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,缺血性卒中的风险减少 47%;非空腹甘油三酯水平每升高 1 mmol/L(88.55 mg/dl),缺血性卒中风险增加 15%^[77]。来自 50 万中国社区人群 Kadoorie 研究显示,总胆固醇每升高 1 mmol/L,缺血性卒中的发病风险增加 17%,脑出血风险可减低 14%;HDL-C 每升高 0.3 mmol/L,缺血性卒中的风险减少 7%,和脑出血没有相关性;甘油三酯水平每增加 30%,缺血性卒中的风险增加 2%,脑出血风险降低 6%^[78]。

采用健康的生活方式是血脂管理的首要步骤,必须贯穿生命的全周期^[79-83],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、选择能降低低密度脂蛋白胆固醇(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、增加有规律的身体活动等。

根据动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险分层,决定是否启动药物调脂治疗和治疗强度,将降低 LDL-C 水平作为防控 ASCVD 危险的首要干预靶点^[19,84-85]。他汀治疗作为一线治疗方案,对于不耐受他汀治疗的患者,可以考虑非他汀类药物来降低 LDL-C,然而是否能够降低主要心血管事件(包括脑卒中)尚无明确的结论^[86]。在他汀治疗的基础上给予烟酸治疗,可增加 HDL-C 和降低 LDL-C 和甘油三酯水平,但并不能减少主要心血管事件(包括脑卒中)发病,同时增加肌病等不良事件的风险,且在中国患者中发生比例更高^[87-88]。在 2 型糖尿病患者人群中,与安慰剂比较,贝特类药物虽然减少了非致死性心肌梗死的发病($RR=0.76$, $95\%CI$ 0.62~0.94),降低了尿酸水平和痛风风险($HR=0.48$, $95\%CI$ 0.37~0.60),并没有降低脑卒中发病风

险($RR=0.90$, $95\%CI$ 0.73~1.12)^[89-90]。贝特类药物和他汀类药物联合应用时,并没有降低糖尿病患者的主要心血管事件风险($HR=0.92$, $95\%CI$ 0.79~1.08)^[56]。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(IMPproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)发现,依折麦布联合辛伐他汀可使急性冠脉综合征患者脑卒中风险降低 24%($HR=0.76$, $95\%CI$ 0.63~0.91),且随机前有卒中病史的患者卒中复发风险高,并从依折麦布联合辛伐他汀治疗中进一步获益($HR=0.52$, $95\%CI$ 0.31~0.86),合并糖尿病或其他高危因素时更获益^[91-92]。在最大他汀耐受剂量的基础上给予 PCSK-9 抑制剂,能够进一步降低 LDL-C 水平,在事后分析或高危亚组分析中,能够降低主要心血管事件^[93-94]。

推荐意见:(1)在早发动脉粥样硬化患者的一级亲属中(包括<20 岁的儿童和青少年),进行家族性高胆固醇血症的筛查,确诊后应考虑给予他汀治疗;40 岁以上男性和绝经后的女性应每年进行血脂检查;脑卒中高危人群建议定期(3~6 个月)检测血脂(I级推荐,C级证据)。(2)推荐他汀类药物作为首选药物,将降低 LDL-C 水平作为防控 ASCVD 危险的首要干预靶点。根据 ASCVD 风险设定 LDL-C 目标值:极高危者 LDL-C<1.8 mmol/L(70 mg/dl);高危者 LDL-C<2.6 mmol/L(100 mg/dl)(I级推荐,B级证据)。LDL-C 基线值较高不能达标者,LDL-C 水平至少降低 50%(II级推荐,B级证据)。极高危患者 LDL-C 基线水平如果能达标,LDL-C 水平仍应降低 30%左右(I级推荐,A级证据)。(3)可考虑烟酸用于 HDL-C 降低或脂蛋白(a)升高的患者,然而其对预防缺血性卒中的作用尚未得到证实,同时还有增加肌病的风险,故应谨慎使用(III级推荐,B级证据)。(4)可考虑贝特类药物用于糖尿病合并高甘油三酯血症患者,可能降低非致死性心肌梗死,但同时可能会增加血尿酸水平和痛风发病风险(III级推荐,B级证据);但其对缺血性脑卒中预防的有效性尚未得到证实,不推荐贝特类和他汀类药物常规联合应用(B级证据)。(5)可以考虑在给予他汀类药物基础上联合使用依折麦布,用于急性冠脉综合征患者预防脑卒中;对于合并糖尿病或其他高危因素的人可能获益更多(III级推荐,B级证据)。(6)对于不能耐受他汀治疗或他汀治疗未达标的患者,可考虑联合使用非他汀类降脂药物如纤维酸衍生物、烟酸、依折麦布或 PCSK9 抑制剂,但其

降低脑卒中风险的作用尚未得到充分证实(Ⅲ级推荐, C 级证据)。

七、无症状颈动脉狭窄

无症状颈动脉狭窄患者采用药物治疗可以使脑卒中的发生率降低到 $\leq 1\%$ ^[95]。对于无症状颈动脉狭窄患者, 无论是否进行血管重建, 他汀类药物均适用。尽管随机对照研究并未证实抗血小板治疗(75~325 mg/d)能有效减少无症状颈动脉狭窄患者的脑卒中发生风险^[96], 但可降低心肌梗死、血管性死亡风险; 此外无症状颈动脉狭窄患者服用阿司匹林可降低脑卒中严重程度, 并与脑卒中良好功能预后相关^[97]。

关于无症状颈动脉狭窄动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)的证据主要来源于无症状颈动脉粥样硬化研究(Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, ACAS)和无症状颈动脉手术试验(Asymptomatic Carotid Surgery Trial, ACST-1)^[98-99]。ACAS 和 ACST-1 均将颈动脉内膜切除术联合药物治疗与单纯药物治疗进行比较。ACAS 试验入组的是采用血管造影术发现颈动脉狭窄程度 $\geq 60\%$ 的患者, ACST-1 试验入组的是采用多普勒超声测量颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的患者, 2 个试验得出了相对比较一致的结论: 手术可降低狭窄同侧卒中和任意卒中(包括围手术期卒中)的发生率。但 ACAS 和 ACST-1 入组患者的时间为 1987—2003 年, 随着药物治疗的改进, 无症状颈动脉狭窄患者的卒中发生率已经下降。1995 年, 在 ACAS 试验中药物治疗组同侧卒中的 5 年发生率为 11.0% (2.2%/年)^[99], 而 2004 年 ACST-1 试验中 5 年同侧卒中发生率为 5.3% (1.1%/年)^[98]。一项荟萃分析比较了 2000 年前后完成入组的临床试验的同侧卒中发生率, 结果显示在 2000 年前完成入组的临床试验同侧卒中发生率为 2.3/100 人年, 2000—2010 年完成入组的临床试验同侧卒中发生率则为 1.0/100 人年 ($P<0.001$), 同侧卒中 10 年内下降 39%, 主要归因于药物治疗的改进及戒烟^[100]。鉴于 CEA 的绝对获益较小(每年大约 1%), 当围手术期并发症(包括所有脑卒中、心肌梗死和死亡)的发生率超过 3% 时, 手术获益就被并发症的风险抵消。

目前主要有 5 项临床试验 (Lexington、Mannheim、SPACE-2、ACT-1 和 CREST-1) 在“颈动脉内膜切除术有中度风险”的患者中, 对血管内支架成形术或动脉内膜切除术进行了比较。在 ACT-1 研究(已完成的最大临床试验)中, CEA 术后

和颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS)术后 1 年内同侧卒中的发生率(包括围手术期风险)和血管再通率、5 年的任意卒中风险均无显著差别^[101]。

对于 CEA 手术高危患者, SAPHIRE 研究(Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, SAPHIRE)显示, CAS 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% 比 9.8%), 但从脑卒中预防角度来看, 患者未能从任何一种治疗方式中(CEA 与 CAS)获益, 提示药物治疗可能更适合^[102-103]。通过颈动脉高分辨磁共振或超声检查等有助于判断斑块的性质, 但是目前尚缺乏基于斑块性质进行临床决策的有力证据^[104]。

推荐意见: (1) 无症状颈动脉狭窄患者可服用他汀类药物和(或)阿司匹林, 并筛查其他可治疗的脑卒中危险因素, 进行合理的治疗并改变不健康的生活方式, 如戒烟、健康饮食、适当的身体活动(Ⅰ级推荐, C 级证据)。(2) 对无症状颈动脉狭窄患者(狭窄程度 $\geq 70\%$), 在预期寿命大于 5 年的情况下, 有条件的医院(围手术期脑卒中和死亡发生率 $< 3\%$)可考虑行 CEA 或 CAS(Ⅱ级推荐, B 级证据)。行 CEA 或 CAS 的患者, 如无禁忌证, 围手术期与手术后应给予抗血小板治疗(Ⅱ级推荐, C 级证据)。(3) 对无症状颈动脉狭窄程度 $> 50\%$ 的患者, 建议在有条件的医院定期进行超声筛查和随访, 评估狭窄的进展和脑卒中风险(Ⅱ级推荐, C 级证据)。

八、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, 高钠摄入与脑卒中危险性增高相关, 钾、鱼类摄入量增多与脑卒中危险性降低相关^[105-108]。采用 24 h 膳食回顾法, 通过对 14 407 名 25~74 岁的研究对象进行 19 年队列随访发现, 超重人群中每日多摄入 2.3 g (100 mmol) 膳食钠, 脑卒中发病风险升高 32% ($HR=1.32$, 95%CI 1.07~1.64), 脑卒中死亡风险升高 89% ($RR=1.89$, 95%CI 1.31~2.74), 而且这种膳食钠摄入增加脑卒中发病和死亡风险的效应是独立于基线收缩压水平的^[105]。一项纳入 15 个队列 24 万余人的荟萃分析发现, 每天钾多摄入 1.64 g (42 mmol/d), 脑卒中风险可降低 21% ($RR=0.79$, 95%CI 0.68~0.90)^[108]。但盐的摄入是否越少越好呢? 目前尚未定论, 且膳食盐摄入量与脑卒中发病可能并不是线性相关^[109]。与几乎不吃鱼的人群相比, 每周进食 ≥ 5 次鱼的人群脑卒中

风险降低 31% ($HR=0.69$, 95% CI 0.54~0.88)^[110]。

水果蔬菜摄入多与脑卒中风险之间存在显著负相关,相对于果蔬低摄入组,最高摄入组缺血性脑卒中风险降低 31% ($RR=0.69$, 95% CI 0.52~0.92)^[111],果蔬摄入量为 3~5 份/d ($RR=0.89$, 95% CI 0.83~0.97) 和大于 5 份/d ($RR=0.74$, 95% CI 0.69~0.79) 的人群发生缺血性卒中的风险显著低于果蔬摄入量小于 3 份/d 者^[112]。多吃水果可以降低脑卒中发生率是在 400 g/d(最大有益量)的范围内,摄入水果量多和脑卒中发生风险确实呈反比,柑橘类水果、苹果/梨和多叶蔬菜对脑卒中有保护作用,但浆果类水果并不能预防脑卒中发生^[113]。最近的队列研究发现,中国 30~79 岁人群每天食用新鲜水果的比例较低(仅 18%),与不吃新鲜水果者相比,每天食用新鲜水果的人群缺血性卒中风险降低 25% ($HR=0.75$, 95% CI 0.72~0.79),出血性卒中风险降低 36% ($HR=0.64$, 95% CI 0.56~0.74),且事件发生率与新鲜水果的消费量之间存在很强的对数线性剂量-反应关系^[114]。

关于饮食模式,西班牙心血管疾病高危人群的一项研究中,不限制热量的地中海饮食加坚果(核桃、榛子和美国大杏仁)饮食干预组比对照组人群脑卒中风险降低 28% ($HR=0.72$, 95% CI 0.54~0.95),若改加特级初榨橄榄油,脑卒中风险则降低 31% ($HR=0.69$, 95% CI 0.53~0.91)^[115]。在英国队列人群研究中证实,严格遵循地中海饮食者(饮食模式评分上 1/4 者与下 1/4 者)脑卒中发病风险降低约 17% ($RR=0.83$, 95% CI 0.74~0.94),尤其是女性 ($RR=0.78$, 95% CI 0.65~0.93),而男性中未见此效应;进一步分析发现脑卒中风险降低出现于心脑血管疾病风险较高的人群中 ($RR=0.87$, 95% CI 0.76~0.99),而低风险人群未见此效应^[116]。

关于膳食胆固醇,美国 2016 年新版《居民膳食指南》取消每日 300 mg 的膳食限制摄入量^[117]。但需要强调,取消胆固醇摄入上限并不等于可以无节制摄入,特别是患有血脂异常(胆固醇稳态调节能力异常)的心脑血管病高危人群,必需严格控制饱和脂肪和胆固醇的膳食摄入。对 29 615 名美国人群随访 17.5 年发现,每天多吃 300 mg 胆固醇(含量相当于 2 个鸡蛋黄),心脑血管疾病风险增加 17% ($RR=1.17$, 95% CI 1.09~1.26),总死亡率增加 18% ($RR=1.18$, 95% CI 1.10~1.26)^[118]。在糖代谢异常者中,与胆固醇摄入最低组相比,摄入最高组心血管病发病 HR 为 0.61 (95% CI 0.41~0.90)^[119]。我国的

队列人群研究发现,膳食胆固醇摄入量与 30 岁以上成人的脑卒中发病可能无关^[120]。综上,膳食胆固醇摄入量与各亚组人群的脑卒中发病和死亡相关性需进一步研究明确。

推荐意见:(1)建议膳食种类应多样化,且能量和营养的摄入应合理;增加食用全谷、豆类、薯类、水果、蔬菜和低脂奶制品,减少饱和脂肪和反式脂肪酸的摄入(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;推荐食盐摄入量 ≤ 6 g/d(I 级推荐, A 级证据)。(3)具有心脑血管病危险因素者应控制每日膳食胆固醇摄入量(II 级推荐, B 级证据)。

九、缺乏身体活动

增加规律的日常身体活动可降低脑卒中风险,且不受性别或年龄的影响。研究发现积极参加身体活动的男性和女性,无论是与工作相关的身体活动还是休闲时间的身体活动,其脑卒中和死亡风险都比身体活动较少的人降低,其中与工作相关的身体活动脑卒中发病风险降低 36% ($RR=0.64$, 95% CI 0.48~0.87),而参加休闲时间的身体活动降低脑卒中发病风险 15% ($RR=0.85$, 95% CI 0.78~0.93)^[121]。身体活动的量或强度与脑卒中风险之间呈现剂量-效应关系,且有可能存在性别的交互作用。有研究发现在女性中活动强度越大,获益越大(中等强度身体活动相对于无或轻微活动的相对危险度中位数为 0.82;高强度活动相对于无或轻微活动的相对危险度中位数为 0.72)。在男性中,身体活动强度较大并没有明显的获益(中等强度活动相对于无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无或轻微活动的相对危险度中位数为 0.72)^[122]。而 NOMAS 研究则提示中等到高强度的身体活动能够保护男性,降低男性缺血性卒中的风险 ($HR=0.37$, 95% CI 0.18~0.78),但对于女性则无益 ($HR=0.93$, 95% CI 0.57~1.50)^[123]。2013 年和 2018 年美国心脏病协会特别为增加身体活动推出了两版指南,并指出增加身体活动对于心脑血管疾病等 40 多种慢性病都有益,防治效果等同甚至优于药物疗效^[124-125]。

国家运动员健康研究发现,无论男女,剧烈的身体活动均可降低脑卒中发病风险,但鉴于研究对象较为特殊,这一结论外推至一般人群有待进一步验证^[126]。最近几年无论在西方人群还是在我国台湾地区人群,均有研究证实高强度长时间的运动可能会增加心血管死亡风险^[127-131]。对我国 48 万 30~

79 岁人群经 7.5 年队列随访发现,休闲时间身体活动和工作相关身体活动均与心血管死亡风险呈负向的剂量反应相关性,与身体活动总量最少的五分位数组相比,活动量最多组的总心血管病风险降低 23% ($HR=0.77$, $95\%CI$ 0.74~0.80),日常总身体活动每增加 4 个代谢当量(相当于慢跑 1 h),则缺血性和出血性卒中风险分别下降 5% 和 6%,但如果工作时身体活动高达 20 个代谢当量亚组时,则对出血性卒中的保护作用就消失了^[127]。一项纳入 70 名健康志愿者的随机交叉试验中,模拟 3 种身体活动模式(研究中的总时长均相同),模式 1 为 9 h 的静坐生活方式;模式 2 为 9 h 中有 1 次规律运动(步行 30 min),剩余时间为静坐;模式 3 为每 30 分钟静坐穿插 1 min 40 s 的运动,结果发现模式 3 比模式 2 和模式 1 能更有效降低餐后血糖水平和高胰岛素血症^[132]。

推荐意见:(1)个体应选择适合自己的身体活动来降低脑血管病风险。建议老年人、脑卒中高危人群应进行最大运动负荷检测后,制订个体化运动处方进行锻炼(I 级推荐,B 级证据)。(2)健康成人每周应至少有 3~4 次、每次至少持续 40 min 中等或以上强度的有氧运动(如快走、慢跑、骑自行车或其他有氧运动等)(I 级推荐,B 级证据)。(3)日常工作以静坐为主的人群,建议每坐 1 h 进行短时(2~3 min)身体活动(I 级推荐,C 级证据)。

十、超重与肥胖

大量研究证据表明,脑卒中与肥胖之间存在等级正相关,且独立于年龄、生活方式或其他心血管危险因素。关于体重指数和脑卒中的前瞻性研究表明,体重指数范围在 25~50 kg/m² 时,体重指数每增加 5 kg/m²,脑卒中发生率增加 40%。然而,当体重指数范围在 15~24 kg/m² 时,体重指数与脑卒中发生率无相关性^[133]。我国一项纳入 26 607 例患者的研究证实,体重指数是缺血性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,出血性卒中的发病率并无显著增加^[134]。一项纳入 25 项研究、超过 220 万人及 3 万事件的荟萃分析发现,缺血性卒中的 RR 值在超重人群中为 1.22 ($95\%CI$ 1.05~1.41),而在肥胖人群中为 1.64 ($95\%CI$ 1.36~1.99);对于出血性脑卒中,超重人群 RR 值为 1.01 ($95\%CI$ 0.88~1.17),肥胖人群为 1.24 ($95\%CI$ 0.99~1.54);当糖尿病、高血压、血脂异常及其他混杂因素都进入分析后,出血性脑卒中发生率无显著增加^[135]。国内对 10 个人群共计 24 900 人平

均随访 15.2 年的前瞻性研究表明,与正常体重者相比,超重和肥胖者缺血性卒中发病的相对危险分别增加了 1.03 倍和 0.98 倍^[136]。无论男女,脑卒中与腹部体脂量均显著性相关,然而此相关性并不独立于糖尿病、吸烟与高血压^[137]。德国一项对 3 749 人随访 9.3 年的前瞻性研究显示,腹部脂肪分布是女性缺血性卒中的独立预测因子^[138]。国内另有研究显示调整年龄后,腰围身高比对男性脑卒中预测的贡献较大;腰臀比对女性脑卒中预测的贡献较大;不考虑性别因素时,腰围身高比和腰臀比对脑卒中的预测作用大致相等^[139]。

目前尚未对脑卒中风险和减肥的作用进行广泛研究。瑞典一项纳入 4 000 例患者为期 10~20 年的随访研究,对通过减肥手术减重的个体和接受常规治疗的肥胖患者进行比较,结果发现减肥显著减少了糖尿病、心肌梗死和脑卒中的发生^[140]。另一项对 3.6 万名瑞典受试者进行 13 年的随访研究结果显示,如果能达到包括正常体重在内的 3 项健康生活目标,脑卒中风险显著降低^[141]。西布曲明心血管预后研究(Sibutramine Cardiovascular Outcomes, SCOUT)中对患有心血管疾病或 2 型糖尿病的 1 万例患者的随访发现,即使轻度减重也能降低随后 4~5 年的心血管疾病死亡率^[142]。减轻体重可改善对血压的控制,一项纳入 25 项相关研究的荟萃分析显示,减重 5.1 kg 可使舒张压和收缩压分别降低 4.4 mmHg 和 3.6 mmHg^[143]。

推荐意见:(1)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,A 级证据)。(2)超重和肥胖者应努力减轻体重,可使血压下降(I 级推荐,A 级证据);也可减少脑卒中风险(I 级推荐,B 级证据)。

十一、代谢综合征

1998 年 WHO 将多种代谢异常的临床表现正式命名为“代谢综合征”。国际上已有多个主要学术组织发布了代谢综合征的定义,如美国成人胆固醇教育计划、欧洲胰岛素抵抗工作组,美国临床内分泌医师学会以及中华医学会糖尿病学分会,这些标准在入选诊断条件以及诊断值的切点上仍存在差异。

尽管代谢综合征的定义或诊断标准尚未统一,其与脑卒中发病具有一定相关性,且不受代谢综合征采用何种定义的影响。一项纳入 5 398 人、长达 10 年的队列研究发现,基线患有代谢综合征的人群脑卒中发病风险比健康人高 1.37 倍^[144]。另一项

研究对 5 171 名研究对象随访 9.1 年,发现基线患有代谢综合征人群与健康人相比脑卒中发病 *HR* 为 1.86^[145]。一项纳入 16 个队列研究共计 116 496 人的荟萃分析发现,代谢综合征对脑卒中发病的 *HR* 为 1.70,其中对缺血性卒中发病的 *HR* 为 2.12^[146]。

综上所述,目前尚无大型随机对照临床试验验证代谢综合征患者给予药物治疗或其他干预手段可降低心脑血管事件的风险。针对代谢综合征的治疗仍是针对各独立危险因素的治疗,包括降压、降脂、控制血糖等。

推荐意见:代谢综合征是脑卒中发病的危险因素(A级证据);代谢综合征患者应积极对各个独立疾病(脑卒中危险因素)进行管理治疗,包括生活方式的改变与药物治疗,以达到降低血压、调节血脂、控制血糖等目的(I级推荐,A级证据)。

十二、饮酒

大多数研究表明,饮酒和总的脑卒中及缺血性卒中的风险呈一种“J”形关系,即少量饮酒可能比从不饮酒者还有些益处。而酒精摄入量与脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)存在线性关系^[147]。轻到中度饮酒与较高的 HDL-C 水平^[148]、减少血小板聚集^[149]、降低纤维蛋白原浓度^[150]以及增加胰岛素敏感性和葡萄糖代谢相关^[151]。大量饮酒能够导致高血压^[152]、高凝状态、减少脑血流量^[153]以及增加心房颤动风险^[154]。研究表明大量饮酒的高血压患者血压难以控制,并因此增加脑卒中风险。

一项纳入 35 个对饮酒与脑卒中相关性研究的荟萃分析发现^[147],将饮酒量分为戒酒、<1 标准饮酒单位(drink)/d、1~2 标准饮酒单位/d、3~5 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,每日饮酒大于 5 标准饮酒单位者缺血性卒中和出血性卒中的风险分别升高 1.69 和 2.18 倍;每日饮酒小于 1 标准饮酒单位者总脑卒中和缺血性卒中的风险分别降低了 17% 和 20%;每日饮酒 1~2 标准饮酒单位仅使缺血性卒中的发生降低了 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 标准饮酒单位的人脑卒中发病风险增加 22%,而每周饮酒 1~6 标准饮酒单位的人脑卒中发病风险最低^[155]。最近一项共纳入 599 912 名饮酒者的 83 个前瞻性研究的综合分析发现,饮酒和脑卒中的危险呈线性关系,每周饮酒 100 g(酒精含量)以上,发生脑卒中风险会增加 14%^[156]。欧洲 8

个国家癌症和营养队列的前瞻性调查研究也发现,在基线酒精摄入(男性 24 g/d,女性 10 g/d)的基础上,每日增加 12 g 的酒精摄入,发生非致命性和致命性脑卒中的风险分别为 1.04(95%CI 1.02~1.07)和 1.05(95%CI 0.98~1.13)^[157]。近期一项纳入 461 211 名参与者的中国慢性病前瞻性研究项目(China Kadoorie Biobank, CKB)发现,适量饮酒可减少脑卒中发生风险。与从不饮酒者相比,每日酒精摄入量<15 g、15~29 g、30~59 g 和 ≥60 g,发生缺血性卒中的危险分别是 0.94(95%CI 0.81~1.10)、0.90(95%CI 0.81~0.99)、1.00(95%CI 0.92~1.09)和 1.06(95%CI 0.97~1.15)^[158]。

然而,近期又有新的研究证据表明,即使是少量的酒精摄入也不能为心脑血管提供保护。针对 32 个国家 13 447 例脑卒中病例和 13 473 名对照者的病例对照研究发现,饮酒与脑卒中危险存在确定的剂量反应关系。与从不饮酒或者戒酒者比较,女性饮酒 ≤14 标准饮酒单位/周,男性 ≤21 标准饮酒单位/周发生脑卒中、缺血性卒中和出血性卒中的危险分别为 1.14(1.01~1.28)、1.07(0.93~1.23)和 1.43(1.17~1.74)。女性饮酒 >14 标准饮酒单位/周,男性 >21 标准饮酒单位/周发生脑卒中、缺血性卒中和出血性卒中的危险分别为 2.09(1.64~2.67)、2.14(1.62~2.82)和 2.44(1.64~3.63)^[159]。

推荐意见:(1)建议饮酒者应尽可能减少酒精摄入量或戒酒(I级推荐,A级证据)。男性每日饮酒的酒精含量不应超过 25 g,女性不超过 12.5 g(Ⅲ级推荐,B级证据)。(2)目前尚无充分证据表明少量饮酒可以预防脑血管病;不饮酒者不提倡用少量饮酒的方法预防心脑血管疾病(C级证据)。

十三、高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢过程中的中间产物,叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 缺乏是导致同型半胱氨酸升高的原因之一。荟萃分析结果显示,高同型半胱氨酸组和较低同型半胱氨酸组相比,缺血性卒中的累积相对风险为 1.69(95%CI 1.29~2.20)^[160];同型半胱氨酸降低 25%,卒中风险降低 19%(95%CI 5~31);同型半胱氨酸水平每降低 3 μmol/L,卒中风险降低 24%(95%CI 15~33);同型半胱氨酸水平每升高 5 μmol/L,卒中风险增加 59%(95%CI 29~96)^[161-162]。Framingham 后代队列研究发现,将同型半胱氨酸等 4 项生物标志物纳入 Framingham 卒中风险评分,可以提高评分的预测能力(重分类改善指标:0.34,95%CI 0.12~0.57)^[163]。

关于补充维生素可以降低同型半胱氨酸水平的研究结果比较一致,但对于卒中风险的影响结果并不相同。挪威维他命研究(the Norwegian Vitamin, NORVIT)和降低胆固醇和同型半胱氨酸的有效性研究(Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH)都是对心肌梗死患者给予叶酸和维生素 B₁₂ 治疗,研究结果显示治疗组和对照组关于卒中的终点事件没有显著差异^[164-165]。

HOPE2 研究纳入了 5 522 例年龄≥55 岁、既往有心血管病或糖尿病史的患者,结果显示联合应用叶酸(2.5 mg)、维生素 B₆(50 mg)和维生素 B₁₂(1 mg)治疗,随访 5 年后,治疗组同型半胱氨酸浓度平均降低 2.4 μmol/l,而安慰剂组同型半胱氨酸浓度平均升高 0.8 μmol/l,两组间主要终点事件(心血管源性死亡、心肌梗死和卒中的复合终点)没有显著差异,但是治疗组的卒中风险降低 25% ($RR=0.75$, $95\%CI$ 0.59~0.97)^[166]。无论患者既往是否有卒中或者短暂性脑缺血发作病史,联合应用 B 族维生素都可以降低卒中风险(交互 P 值=0.88)^[167]。中国卒中一级预防研究(the China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT)分析了 20 702 例没有卒中或心肌梗死病史的高血压患者。入选患者被随机分为依那普利(10 mg)、叶酸(0.8 mg)组和依那普利(10 mg)组,随访 4.5 年,两组的主要终点事件(首次卒中)发生率分别为 2.7% 和 3.4% ($HR=0.79$, $95\%CI$ 0.68~0.93)。同型半胱氨酸下降 20%,卒中风险下降 7%。与下降幅度较小的人相比,降幅较大者卒中风险显著降低 21%^[168-169]。

几项荟萃分析的结果表明,低叶酸地区、未接受叶酸强化饮食地区、基线维生素 B₁₂ 水平低(<384 pg/mL)、干预治疗后同型半胱氨酸浓度下降≥25%、干预方式为补充小剂量叶酸或者为小剂量叶酸联合维生素 B₁₂ 的患者,接受 B 族维生素治疗获益更多^[170-172]。Cochrane 综述显示,降低同型半胱氨酸治疗组和安慰剂组相比,给予维生素 B₆、维生素 B₉ 和维生素 B₁₂ 的一种或几种可以降低卒中风险^[173]。

推荐意见: (1) 高同型半胱氨酸血症是卒中中明确的危险因素(A 级证据)。建议普通人群(非妊娠、非哺乳期)通过食用蔬菜、水果、豆类、肉类、鱼类和加工过的强化谷类,合理增加叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 的摄入,可能有助于降低脑卒中的发病风险(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(2) 高同型半胱氨酸血症且既往有心血管病或糖尿病史的患者,采用叶

酸联合维生素 B₆、维生素 B₁₂ 治疗,可能有助于降低脑卒中风险(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(3) 高血压伴有高同型半胱氨酸血症的患者,在治疗高血压的同时酌情加用叶酸可能会减少首次脑卒中风险(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

十四、口服避孕药

口服避孕药是女性独有的可能危险因素,目前的口服避孕药多为雌孕激素联合制剂,它可能会增加一定的卒中风险。有荟萃分析显示,服用口服避孕药者缺血性卒中风险明显增加($RR=2.75$, $95\%CI$ 2.24~3.38)^[174]。另一项荟萃分析显示,正在口服避孕药的女性发生缺血性卒中的危险约为未服药者的 2 倍($OR=1.90$, $95\%CI$ 1.24~2.91),静脉血栓栓塞的危险约为未服药人群的 3 倍($OR=2.97$, $95\%CI$ 2.46~3.59),而出血性卒中差别不大($OR=1.03$, $95\%CI$ 0.71~1.49)^[175]。卒中的风险主要与避孕药成分中雌激素的含量相关。服用避孕药可增加首次卒中风险($OR=2.47$, $95\%CI$ 2.04~2.99),其中雌激素含量为 0、20 μg、30~40 μg 和 ≥50 μg 口服避孕药的卒中风险呈逐步上升趋势, OR 值分别为 0.99 ($95\%CI$ 0.71~1.37)、1.56 ($95\%CI$ 1.36~1.79)、1.75 ($95\%CI$ 1.61~1.89)、3.28 ($95\%CI$ 2.49~4.32)^[176]。对于出血性卒中,现有资料得出的结论不太一致。WHO 报告显示,整体而言,在发展中国家服用口服避孕药的女性存在一定的出血性卒中风险($OR=1.76$, $95\%CI$ 1.34~2.30)^[177]。我国一项队列研究随访了应用口服避孕药的女性,发现应用口服避孕药的女性出血性卒中的发生率显著高于应用宫内节育器避孕的女性,并且停药后一段时间出血性卒中的发病仍有升高趋势^[178]。

口服避孕药若伴有其他卒中危险因素如高龄、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖、既往栓塞病史,会明显增加卒中风险。伴有偏头痛尤其是先兆性偏头痛的患者,服用避孕药后会增加缺血性卒中的风险^[179]。但此风险与服用避孕药的剂量有关^[180]。有荟萃分析显示,存在易栓症的女性发生静脉血栓栓塞的几率大,其中重度易栓症服用口服避孕药发生血管事件的概率甚至达到不服药者的 7 倍($RR=7.15$, $95\%CI$ 2.93~17.45)。这类患者应尽量避免口服避孕药^[181]。

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卒中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)。

十五、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)可增加脑卒中的发生风险。妇女健康促进会(Women's Health Initiative, WHI)^[182]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的脑卒中风险增高44%,仅服用雌激素者脑卒中风险增高55%。

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

十六、睡眠呼吸暂停

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指睡眠期间呼吸事件(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 ,其严重程度可用AHI及缺氧负荷进行评估^[183-184]。有研究表明睡眠呼吸暂停为脑卒中的独立危险因素,且与睡眠呼吸暂停的严重性相关,重度睡眠呼吸暂停患者脑卒中风险增加了3倍以上^[185]。

睡眠呼吸暂停主要的治疗方案是持续气道正压通气(continuous positive airways pressure, CPAP),能有效改善临床症状(例如日间嗜睡)。但是,SAVE研究^[186]及荟萃分析^[187]显示,CPAP治疗并不能预防心血管事件。最近一项研究报道,CPAP治疗 ≥ 4 h/晚的患者,心血管病风险可能减少^[188]。因此,在睡眠呼吸暂停患者,CPAP预防脑卒中的有效性尚有待进一步研究。

推荐意见:(1)睡眠呼吸暂停的筛查应基于详细的病史资料,有条件时可行多导睡眠图(polysomnography)监测睡眠呼吸暂停(Ⅲ级推荐,C级证据)。(2)严重睡眠呼吸暂停的患者可以进行CPAP等治疗,但尚无充分证据证实可降低脑卒中的发病风险(Ⅲ级推荐,C级证据)。

十七、高凝状态

遗传性和获得性高凝状态又称为易栓症(thromophilia),大部分易栓症与静脉血栓形成有关,而与动脉源性缺血性卒中关系不大。

中国人群遗传性易栓症与西方人群存在显著

差异。抗凝血蛋白缺陷(包括抗凝血酶、蛋白C和蛋白S缺陷)是中国人群最常见的遗传性易栓症^[189];凝血因子缺陷(因子V Leiden突变、凝血酶原G20210A突变)在高加索人群中最常见,而在中国汉族人群中罕有报道。多数病例对照研究未发现遗传性易栓症与动脉性卒中存在联系,但有研究显示伴PFO的不明原因卒中患者凝血酶原G20210A突变患病率高于无PFO者,推测卒中的机制可能来自静脉的反常栓塞^[190]。遗传性易栓症在合并获得性易栓状态时(长时间制动、创伤手术、妊娠及口服避孕药等)更容易发生血栓事件^[191]。一项系统评价在高危人群(女性服用雌激素制剂、妊娠期和接受大型矫形外科手术)中评估了筛查易栓症的成本效益,结果显示基于既往有静脉血栓栓塞病史的选择性筛查较全面筛查更具成本效益^[192]。

获得性易栓症中以抗磷脂综合征和肿瘤性疾病最为常见。其中抗磷脂综合征与动脉血栓形成的相关性较为密切,在不明原因的年轻卒中患者中,抗磷脂抗体与卒中风险增加相关^[193]。抗磷脂抗体乙酰水杨酸研究(APLASA)显示,在抗磷脂抗体持续阳性的无症状人群中,小剂量阿司匹林(81 mg/d)不能降低首次血栓形成事件^[194]。回顾性研究的荟萃分析提示在抗磷脂抗体阳性患者中,阿司匹林降低了动脉血栓的发生率^[195]。但近期一项系统评价显示没有足够证据支持在抗磷脂抗体阳性患者中使用阿司匹林预防首次血栓事件^[196]。高凝状态是肿瘤患者发生隐匿性卒中的重要原因,常见的机制包括非细菌性血栓性心内膜炎和反常性静脉血栓栓塞^[197],目前对肿瘤相关动脉源性卒中中的一级预防尚无充分研究证据。

推荐意见:(1)遗传性和获得性高凝状态患者应尽可能寻找病因,并针对病因进行治疗(I级推荐,C级证据)。(2)通过基因筛查检测是否存在遗传性高凝状态对预防首发脑卒中的有效性尚未明确(Ⅲ级推荐,C级证据)。(3)对无症状的遗传性或获得性高凝状态患者,采用特定治疗进行脑卒中一级预防的有效性尚未明确(Ⅲ级推荐,C级证据)。(4)不推荐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)。

十八、药物滥用

药物滥用和药物成瘾通常有着慢性、反复的特点。药物滥用主要包括可卡因、安非他命以及海洛因、大麻等。有报道大麻使用与卒中相关的案例系列^[198-199],使用大麻与多发性颅内动脉狭窄相关^[200]。

但是,一项瑞典的研究纳入了 49 321 例 1949—1951 年出生并在 18~20 岁强制参军的瑞典居民,调查其大麻的使用与 45 岁以下的卒中发病情况,发现大麻的使用与青年卒中的发病无关^[201]。中东地区的一项针对急性冠脉综合征人群的队列研究中,咀嚼阿拉伯茶与增加卒中和死亡风险相关,阿拉伯茶的主要成分是卡西酮,有拟交感神经作用以及刺激中枢神经系统作用^[202]。一项针对住院患者的横断面研究中,滥用安非他命与颅内出血(调整后的 $OR=4.95$, $95\%CI$ 3.24~7.55)相关,但与缺血性卒中无关。滥用可卡因与颅内出血($OR=2.33$, $95\%CI$ 1.74~3.11)和缺血性卒中相关($OR=2.03$, $95\%CI$ 1.48~2.79)^[203]。在美国一项针对三级卒中中心的队列调查中,研究者共调查了累计 5 142 例卒中患者及其可卡因的使用情况,发现可卡因用药史与动脉粥样硬化导致的缺血性卒中及短暂性脑缺血发作相关,而与其他病因相关性不大^[204]。一项基于脑出血患者的回顾性分析发现,使用可卡因的 ICH 患者预后功能更差,在住院急性期比不使用可卡因的脑出血患者高将近 3 倍的死亡风险^[205]。

虽然上述几种药物滥用与缺血性或出血性卒中有关。相关治疗方法与治疗药物成瘾类似,包括服药、心理咨询、行为学治疗等手段。没有对照试验证实戒除药物滥用能降低卒中风险。

推荐意见:对于滥用与卒中相关的药物(包括大麻、可卡因、安非他命等)的患者,安排适当的戒毒治疗计划是合理的(Ⅱ级推荐, C 级证据)。

十九、炎症和感染

炎性反应是脑卒中病理生理过程的主要参与因素之一,在脑缺血损伤的急性和慢性阶段均可导致继发性神经损伤^[206]。研究已经证实超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)与重组人脂蛋白相关磷脂酶 A2 是炎症和脑卒中风险的生物标志物^[207]。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均可增加脑卒中的风险^[208-209]。

近年来,动脉粥样硬化的抗炎疗法取得了重大进展。CANTOS 试验^[210]中,抗 IL-1 β 单克隆抗体卡那单抗(Canakinumab)治疗组主要不良心血管事件减少了 15%,尤其是治疗 3 个月内 hs-CRP 降至 2 mg/L 以下者,心血管死亡率和全因死亡率降低 30%。然而,在 CIRT 试验^[211]中,低剂量甲氨蝶呤抗炎治疗并没有减少心血管事件。

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。最近一项研究显示,呼吸道感染,尤其是流感,增加急性心肌梗死的发生风险^[212]。目前,研究较多的增加脑卒中风险的病原微生物有幽门螺杆菌、肺炎衣原体、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒等^[213]。荟萃分析显示,成年人接种流感疫苗后血管事件复合风险降低 36%^[214];接种肺炎球菌疫苗的 65 岁以上人群,心肌梗死风险降低 17%^[215]。HCV 患者抗病毒治疗后,心血管事件风险显著降低^[216]。数项随机试验显示,抗生素治疗未能预防心脑血管终点事件,包括脑卒中^[217-218]。

推荐意见:(1)对脑血管病高危人群可以考虑检测炎性因子,如 hs-CRP 或重组人脂蛋白相关磷脂酶 A2,评估脑血管病的发生风险(Ⅲ级推荐, B 级证据)。(2)不推荐使用抗生素治疗慢性感染预防脑卒中(A 级证据)。

二十、偏头痛

大量研究表明,偏头痛患者脑卒中风险增加,尤其是伴有先兆的年轻女性(<45 岁),吸烟、使用口服避孕药可使其脑卒中风险进一步增加^[219]。护士健康研究 II 发现,偏头痛与主要心血管疾病风险和心血管疾病死亡风险增加相关,且相关性在各亚组间(如口服避孕药或吸烟状况)没有显著差异^[220]。一项大型队列研究报道,偏头痛患者缺血性卒中风险增加 2.26 倍,出血性卒中风险增加 1.94 倍^[221]。偏头痛患者使用口服避孕药相关的脑卒中风险尚缺乏高质量研究。

偏头痛与 PFO 之间的相关性仍有争议^[222]。现有证据表明,PFO 封堵术并不能有效治疗偏头痛。PRIMA 研究发现,对于有先兆的难治性偏头痛患者,PFO 封堵术并未减少每月偏头痛的总体天数^[223]。PREMIUM 研究得到了类似的结论,PFO 封堵术并不能减少难治性偏头痛患者的头痛频率^[224]。

偏头痛导致脑卒中风险增加的机制仍然不明。反常栓塞假说认为偏头痛患者的脑卒中由经过 PFO 的反常栓塞引起。在隐源性脑卒中的偏头痛患者,伴右向左分流的 PFO 的患病率高达 79%^[225]。偏头痛导致缺血性卒中与大血管动脉粥样硬化无关^[226]。

目前尚缺少预防偏头痛以预防脑卒中发生风险的证据,也没有研究支持 PFO 封堵术用于脑卒中一级预防。偏头痛急性期治疗药物,如曲普坦类和

麦角胺,对于偏瘫型偏头痛、基底动脉型偏头痛或合并心血管危险因素者,可能增加脑卒中风险^[227]。

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,建议吸烟者戒烟(I级推荐,B级证据)。(2)发作较频繁且有先兆的女性偏头痛患者,应考虑停用口服避孕药,尤其是含雌激素成分的药物(Ⅲ级推荐,B级证据)。(3)通过降低偏头痛发作频率有可能减少脑卒中的发生风险,但应避免过度使用收缩血管的药物(Ⅲ级推荐,C级证据)。(4)不推荐对PFO的偏头痛患者采用封堵术用于脑卒中一级预防(B级证据)。

其 他

一、阿司匹林在脑卒中一级预防中的应用

阿司匹林用于脑卒中一级预防一直存在争议。早期的研究结果多呈阳性,其中女性健康研究(WHS)显示阿司匹林(100 mg/隔日)可使女性脑卒中风险降低17%($P=0.04$),其中缺血性卒中降低24%($P=0.009$),出血性卒中风险非显著性增高($P=0.31$),需输血的胃肠道出血更多见($P=0.02$)^[228]。亚组分析显示年龄 ≥ 65 岁的女性获益最多,即复合终点事件降低26%($P=0.008$),包括缺血性卒中风险降低30%($P=0.05$),但对所有类型卒中仅有降低趋势($P=0.13$),可能与出血性卒中风险增加有关。亚组分析还显示既往有高血压、高脂血症、糖尿病史或10年冠心病风险 $\geq 10\%$ 的女性患者卒中风险显著降低。基于WHS的研究结果,2014年AHA女性心血管病预防指南指出,应在考虑10年心血管风险、该风险是否超过出血风险以及年龄因素之后使用阿司匹林进行女性的一级预防^[229]。

高血压理想治疗(HOT)研究的亚组分析显示,肾功能衰竭患者($eGFR < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)服用阿司匹林(75 mg/d)可以降低脑卒中风险,而且总死亡率降低了50%,心血管事件死亡率降低了64%^[230]。HOT研究中慢性肾脏病4期或5期患者($eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)例数较少,服用阿司匹林的益处和HR值尚不清楚。

2009年抗栓治疗研究协作组纳入了早期的6项大型临床试验的汇总分析显示,阿司匹林使总的严重血管事件(包括心肌梗死、卒中和心血管死亡)风险成比例降低12%($P=0.0001$),其中主要源自非致死性心肌梗死风险降低($P < 0.0001$);对卒中风险的影响不显著($P=0.4$);同时增加胃肠道和脑

出血的风险($P < 0.0001$)^[231]。

而2008年之后的临床试验结果多呈阴性。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(JPAD)^[232],以及预防动脉疾病与糖尿病的进展(POPADAD)研究结果均显示阿司匹林未降低主要终点事件和卒中发生率^[233]。2014年日本一级预防研究(JPPP)是亚洲人群规模最大的研究,共纳入14 464例60~85岁伴有 ≥ 1 个心血管危险因素的患者,结果显示阿司匹林未能降低主要终点事件,伴严重颅内出血(尤其是胃肠道出血)的发生率增加(0.86%比0.51%, $P=0.004$)^[234]。再度分析发现阿司匹林未能降低缺血性卒中风险,也没有显著增加颅内出血的风险^[235]。需注意的是JPPP实际入选的是低风险人群(10年ASCVD的实际发生率仅为5.92%),这也可能与研究对象的心血管危险因素控制率较高有关。

2016年美国预防服务工作组(USPSTF)纳入了11项一级预防研究的荟萃分析显示,小剂量阿司匹林虽然能降低非致死性心肌梗死、非致死性卒中和全因死亡风险,但仅在10年ASCVD风险 $> 10\%$ 的患者中,净获益才会普遍超过出血风险^[236]。

2018年又有三项大型临床试验结果发布。其中阿司匹林降低初始血管事件研究(ARRIVE)共纳入12 546例 ≥ 55 岁具有心血管病风险(初始的10年ASCVD风险平均17%)、并排除了胃肠道和其他出血高风险及糖尿病的患者,平均随访5年。结果显示阿司匹林(100 mg/d)组与安慰剂组主要终点事件发生率差异无统计学意义(4.29%比4.48%, $P=0.6$);阿司匹林组胃肠道出血事件(主要是轻微出血)发生率显著增加(0.97%比0.46%, $P=0.0007$)^[237]。该研究患者的心血管危险因素亦得到较好的控制,推算两组实际的10年ASCVD发生率不足10%,因此整体结论与既往低风险人群中一级预防的研究结果相一致。

糖尿病心血管事件研究(ASCEND)共纳入15 480例年龄 ≥ 40 岁具危险因素糖尿病患者(60%患者初始的5年严重血管事件风险 $> 5\%$),平均随访7.4年。结果显示首次严重血管事件阿司匹林(100 mg/d)组低于安慰剂组(8.5%比9.6%, $P=0.01$);大出血(主要是胃肠道出血)发生率阿司匹林组高于安慰剂组(4.1%比3.2%, $P=0.003$),出血性卒中的发生率差异无统计学意义^[238]。该研究推算的实际10年ASCVD风险高于其他研究。提示阿司匹林可降低糖尿病患者严重血管事件的风险,

但出血风险的增加抵消了获益,即使在初始 5 年严重血管事件风险 $>10\%$ 的亚组也是同样结果。但该研究未排除出血高危人群。

阿司匹林降低老年人事件(ASPREE)研究共纳入 19 114 例年龄 ≥ 70 岁具有一定心血管病风险(预期的心血管疾病发生率 22.4/1 000 人年)的老年人,平均随访 4.7 年。结果显示阿司匹林(100 mg/d)组与安慰组心血管疾病发生率差异无统计学意义;阿司匹林组大出血(多数为胃肠道出血和颅内出血)风险增加(8.6/1 000 人年与 6.2/1 000 人年, $P<0.001$),远超过年轻患者研究中的发生率^[238]。提示在 70 岁以上老年人一级预防中使用阿司匹林可导致大出血风险更显著增加,且不降低心血管疾病风险。与其他研究类似,该研究实际心血管事件的风险仅为预期的一半。

总体阿司匹林一级预防需要把握获益大于风险的原则。近期的随机对照试验均不支持在 ASCVD 风险 $<10\%$ 的人群中使用阿司匹林进行一级预防。提示近年来随着心血管病危险因素控制的增强,ASCVD 的实际风险低于预期风险,从而降低了阿司匹林一级预防的净获益。提示应当改进初始的危险评估方法(应包括其他危险增加因素如早发心脑血管病家族史、血脂血压或血糖控制不达标等)。对于其他危险因素没有得到很好控制的高风险人群,使用阿司匹林仍有可能获益。因此需要更加仔细筛选 ASCVD 高风险人群,同时评估并排除出血高危患者。ASCVD 风险可以采用改良的 Framingham 卒中风险评估量表、汇集队列方程等任一工具进行风险评估。一般 10 年 ASCVD 风险 $>10\%$ 为风险增加^[239]。出血的危险因素包括既往有消化道出血或溃疡病史、其他部位出血史、年龄 >70 岁、血小板减少、凝血功能障碍、慢性肾脏病、同时服用增加出血风险的药物如非甾体类抗炎药、激素或抗凝药等^[240]。阿司匹林治疗获益和风险的权衡取决于 4 个方面:出血风险、基础心血管病发病风险、阿司匹林治疗依从性以及年龄^[241]。

推荐意见:(1)对于 ASCVD 高风险(10 年风险 $>10\%$)、且出血风险低的人群,可考虑使用小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)进行脑血管病的一级预防(Ⅲ级推荐,A 级证据)。使用阿司匹林时,应充分评估出血风险,权衡利弊,进行个体化选择。(2)对于治疗获益可能超过出血风险的女性高危患者,可以考虑使用阿司匹林(100 mg/隔日)进行脑卒中中的一级预防(Ⅲ级推荐,B 级证据)。(3)可以考虑阿司

匹林用于预防慢性肾病患者($eGFR<45\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)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, $eGFR<30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)。(4)不推荐在 ASCVD 中低风险(10 年风险 $<10\%$)的人群中使用阿司匹林预防首次脑卒中的发生(A 级证据)。(5)不推荐 70 岁以上老年人使用阿司匹林预防首次脑卒中的发生(B 级证据)。

二、脑卒中首次发病风险评估与预警

脑卒中首次发病风险评估与预警是脑卒中一级预防的重要内容和手段。使用风险评估工具有助于识别脑卒中高危人群,建立基于脑卒中发病风险的个体化预防策略,提高被评估者及医师的脑卒中风险意识,按照指南积极控制危险因素,必要时进行头颅 MRA/CTA/DSA 等专科检查评估及诊治,自觉采取预防措施。

国内外已建立了一些脑卒中首次发病风险的评估工具。Framingham 卒中风险评估量表(FSP)是最早提出并得以广泛应用的简易卒中风险评估工具,对于指导卒中高危个体一级预防决策具有重要价值,后来结合高血压治疗前后的血压水平建立了改良 FSP,提高了对脑卒中发病风险的预测能力^[242-243]。改良的 FSP 已在我国人群中得到验证,结果显示可预测国人脑卒中发病风险,但可能会高估实际脑卒中发病风险^[244]。汇集队列方程(Pooled Cohort Equations)基于多项大型队列的研究数据获得,可以通过网页或专用 Excel 表格等方式,输入年龄、性别、种族、总胆固醇、HDL-C、收缩压、降压药物治疗、糖尿病、吸烟等危险因素获得未来 10 年 ASCVD 的发生风险,对于指导阿司匹林和他汀使用具有重要意义^[241]。此外,还有一些其他风险评估工具在使用,例如英国 QRISK 和 QRISK2 评分^[245-246]、卒中风险测评 APP(stroke riskometer APP)^[247]、PREDICT 心脑血管风险评估模型^[248]等。国外这些风险评估工具纳入的危险因素及人群不同,在应用于国人脑卒中风险评估之前最好先进行适用性调整。

我国专家根据前瞻性随访队列建立了多个脑卒中首次发病风险评估工具,具有代表性的有:缺血性心血管病 10 年发病危险度评估表^[249]、中国多省市队列研究评估量表^[250]、国人卒中终生风险评估量表^[251]、脑血管功能积分^[252]、China-PAR 风险预测模型^[253]等。其中,China-PAR 风险预测模型整合了四项最新的中国人群前瞻性队列随访数据,总样

本超过12万人,通过包括输入年龄、总胆固醇、HDL-C、糖尿病等综合指标数据,借助数学模型计算出10年后个人ASCVD发病风险^[253]。China-PAR模型与美国汇集队列方程相比,对中国人群10年ASCVD发病风险的预测更加准确,为我国心脑血管疾病的一级预防提供了实用性评估工具。

以上介绍的几个脑卒中首次发病风险评估工具如何选择,并无太多相互之间比较的研究证据,具体可根据个人的条件或方便程度决定。由于国内外大部分风险评估工具同时评估心脑血管病的发病风险,而心血管病与脑血管病的危险因素和发病机制存在一定的差异,应优先选择侧重评估脑卒中风险的工具。不同工具评估脑卒中低危、中危、高危的标准不同,中/高危个体需要依据具体的危险因素采取针对性的干预措施。

推荐意见:(1)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,但对于筛选出的高危个体,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)。(2)可考虑使用改良的Framingham卒中风险评估量表、汇集队列方程、卒中风险测评APP、脑血管功能积分、China-PAR风险预测模型等测评工具进行脑卒中首次发病风险的评估(Ⅱ级推荐,B级证据)。

编写组人员 王文志、龚涛、许予明、江滨、郑华光、秦海强、刘芳、茹小娟、孙冬玲、孙海欣、盖思齐、李亚鹏、李伟、刘凯

专家委员会成员(以姓氏拼音为序) 陈海波(北京医院)、陈会生(解放军沈阳军区总医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、樊东升(北京大学第三医院)、傅毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、龚涛(北京医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、韩建峰(西安交通大学第一附属医院)、韩钊(温州医科大学附属第二医院)、何志义(中国医科大学第一临床学院)、胡波(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、黄如训(中山大学附属第一医院)、黄一宁(北京大学第一医院)、贾建平(首都医科大学宣武医院)、李刚(上海同济大学附属东方医院)、李继梅(首都医科大学附属北京友谊医院)、李新(天津医科大学第二医院)、林毅(福建医科大学附属第一医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘新峰(南京军区南京总医院)、刘运海(中南大学湘雅医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、吕传真(复旦大学附属华山医院)、马欣(首都医科大学宣武医院)、孟强(云南省第一人民医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(解放军

军总医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、饶明俐(吉林大学第一医院)、施福东(天津医科大学总医院)、宋水江(浙江大学医学院附属第二医院)、孙钦健(山东省立医院)、田成林(解放军总医院)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、汪银洲(福建省立医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王文志(北京市神经外科研究所)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、吴波(四川大学华西医院)、吴江(吉林大学第一医院)、吴伟(山东大学齐鲁医院)、武剑(北京清华长庚医院)、谢鹏(重庆医科大学第一附属医院)、徐恩(广州医科大学第二附属医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、许予明(郑州大学第一附属医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨清武(陆军军医大学新桥医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、殷小平(南昌大学第二附属医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张杰文(河南省人民医院)、张苏明(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张通(北京博爱医院)、张祥建(河北医科大学第二医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [2] Wang J, Bai L, Shi M, et al. Trends in age of first-ever stroke following increased incidence and life expectancy in a low-income Chinese population[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 929-935. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012466.
- [3] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [4] Chen Z, Jiang B, Ru X, et al. Mortality of stroke and its subtypes in China: results from a nationwide population-based survey[J]. *Neuroepidemiology*, 2017, 48(3-4): 95-102. DOI: 10.1159/000477494.
- [5] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264-272. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829bfde3.
- [6] 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. DOI: 10.1161/01.STR.0000107187.84390.AA.
- [7] Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3161-3167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665760.

- [8] Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(14): 1477-1485.
- [9] 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. DOI: 10.3171/jns.1998.88.3.0436.
- [10] Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension[J]. *J Clin Hypertens*(Greenwich), 2003, 5(2): 133-136.
- [11] Skilton MR, Siitonen N, Würtz P, et al. High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 1064-1068. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302934.
- [12] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012–2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [13] Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 913-924.
- [14] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2018, 138(17): e426-483.
- [15] Lacey B, Lewington S, Clarke R, et al. Age-specific association between blood pressure and vascular and non-vascular chronic diseases in 0.5 million adults in China: a prospective cohort study[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(6): e641-649. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30217-1.
- [16] Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 354: i4098. DOI: 10.1136/bmj.i4098.
- [17] Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(16): 1509-1520. DOI: 10.1056/NEJMoa1712231.
- [18] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- Revision Committee of the Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension in China, Chinese Society of Cardiovascular Diseases Hypertension Alliance, Professional Committee on Hypertension of Chinese Medical Doctor Association, et al. Guidelines for the prevention and treatment of hypertension in China (revised 2018) [J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [19] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019: May 17 Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.009.
- [20] Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(1): 28-36. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
- [21] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1575-1585.
- [22] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- [23] Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 435-443. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- [24] Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(6): 1142-1148. DOI: 10.2337/dc17-1722.
- [25] Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(7): 555-563. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30099-8.
- [26] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies[J]. *BMJ*, 2009, 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665.
- [27] Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2013, 347: f6008. DOI: 10.1136/bmj.f6008.
- [28] Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2047-2056. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4.
- [29] 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. DOI: 10.1161/01.str.22.3.312.
- [30] Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The cardiovascular health study[J]. *Stroke*, 1996, 27(9): 1479-1486.
- [31] 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. DOI: 10.1161/hs0102.101081.
- [32] 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. DOI: 10.1161 / 01. STR. 0000170710. 95689.41.
- [33] Kelly TN, Gu D, Chen J, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the Chinese adult population[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1688-1693. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505305.

- [34] Markidan J, Cole JW, Cronin CA, et al. Smoking and risk of ischemic stroke in young men[J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1276-1278. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018859.
- [35] Lv J, Yu C, Guo Y, et al. Adherence to healthy lifestyle and cardiovascular diseases in the Chinese population[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(9): 1116-1125. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.076.
- [36] Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5855. DOI: 10.1136/bmj.j5855.
- [37] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784801.
- [38] Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke[J]. *BMC Public Health*, 2015, 15: 1202. DOI: 10.1186/s12889-015-2489-4.
- [39] Malek AM, Cushman M, Lackland DT, et al. Second hand smoke exposure and stroke: the reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study[J]. *Am J Prev Med*, 2015, 49(6): e89-97. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.04.014.
- [40] Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men[J]. *JAMA*, 1995, 274(2): 155-160.
- [41] Gan Y, Wu J, Li L, et al. Association of smoking with risk of stroke in middle-aged and older Chinese: Evidence from the China National Stroke Prevention Project[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(47): e13260. DOI: 10.1097/MD.00000000013260.
- [42] 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. DOI: 10.2105/AJPH.2009.179572.
- [43] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641381.
- [44] Bragg F, Li L, Yang L, et al. Risks and population burden of cardiovascular diseases associated with diabetes in China: a prospective study of 0.5 million adults[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(7): e1002026.
- [45] Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775, 385 individuals and 12, 539 strokes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9933): 1973-1980. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4.
- [46] Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 355: i5953. DOI: 10.1136/bmj.i5953.
- [47] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [48] Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, et al. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 218: 50-58. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.163.
- [49] Fuster V, Rydén 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]. *Eur Heart J*, 2006, 27(16): 1979-2030. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl176.
- [50] Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses[J]. *BMJ*, 2016, 352: i717. DOI: 10.1136/bmj.i717.
- [51] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(6): 603-615. DOI: 10.1001/jama.2014.18574.
- [52] Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 435-443. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- [53] Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (10): CD008277. DOI: 10.1002/14651858.CD008277.pub2.
- [54] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- [55] 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. DOI: 10.1186/1471-2377-13-1.
- [56] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1563-1574.
- [57] Bai Y, Wang YL, Shantsila A, et al. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the clinical epidemiology of atrial fibrillation in Asia[J]. *Chest*, 2017, 152(4): 810-820. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.048.
- [58] Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Ann Epidemiol*, 2015, 25(2): 71-76. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.11.024.
- [59] Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, et al. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF Study[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(10): 1120-1127. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.3180.
- [60] Halcox J, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the alivecor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study[J]. *Circulation*, 2017, 136(19): 1784-1794. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030583.
- [61] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus

- warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [62] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- [63] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [64] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 806-817.
- [65] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.
- [66] Sanders GD, Lowenstern A, Borre E, et al. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review update [M]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018.
- [67] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(7): 625-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594.
- [68] Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(5): 297-306. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu139.
- [69] Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study[J]. *BMJ*, 2015, 350: h246. DOI: 10.1136/bmj.h246.
- [70] Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.046.
- [71] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2015, 17(10): 1467-1507. DOI: 10.1093/europace/euv309.
- [72] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
- [73] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(13): 969-974. DOI: 10.1056/NEJMoa020496.
- [74] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1202299.
- [75] Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(8): 524-529. DOI: 10.1056/NEJM199308193290802.
- [76] 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. DOI: 10.1093/ije/dyg106.
- [77] 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. DOI: 10.1001/jama.2008.621.
- [78] Sun L, Clarke R, Bennett D, et al. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 569-574. DOI: 10.1038/s41591-019-0366-x.
- [79] Correction to: Recommended Dietary Pattern to achieve adherence to the American Heart Association / American College of Cardiology (AHA / ACC) Guidelines: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(22): e534. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000469.
- [80] Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu J, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 136(3): e1-23.
- [81] Correction to: dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 136(10): e195. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000529.
- [82] Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10107): 2050-2062. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
- [83] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans[J]. *JAMA*, 2018, 320(19): 2020-2028. DOI: 10.1001/jama.2018.14854.
- [84] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953. Zhu JR, Gao RL, Zhao SP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of adults hyperlipidemia in China (2016) [J]. *Chin Circulation J*, 2016, 31(10): 937-953.
- [85] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA / ACC / AACVPR / AAPA / ABC / ACPM / ADA / ACS / APhA / ASPC / NLA / PCNA guideline on the management of blood cholesterol[J]. *Circulation*, 2018: R625.
- [86] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12): 1289-1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
- [87] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267. DOI: 10.1056/NEJMoa1107579.
- [88] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955.
- [89] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- [90] Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4): 310-318. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9.
- [91] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in

- patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial)[J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2440-2450.
- [92] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT(Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)[J]. *Circulation*, 2018, 137(15): 1571-1582.
- [93] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
- [94] Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1527-1539. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488.
- [95] Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, et al. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 50(5): 573-582. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.06.115.
- [96] Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(9): 649-655.
- [97] King A, Shipley M, Markus H, et al. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis[J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 542-546. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.673608.
- [98] Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1074-1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61197-X.
- [99] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study[J]. *JAMA*, 1995, 273(18): 1421-1428.
- [100] Hadar N, Raman G, Moorthy D, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(3): 163-173. DOI: 10.1159/000365206.
- [101] Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11): 1011-1020. DOI: 10.1056/NEJMoa1515706.
- [102] Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15): 1572-1579. DOI: 10.1056/NEJMoa0708028.
- [103] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa040127.
- [104] Brinjikji W, Huston J 3rd, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(1): 27-42. DOI: 10.3171/2015.1.JNS142452.
- [105] He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults[J]. *JAMA*, 1999, 282(21): 2027-2034. DOI: 10.1001/jama.282.21.2027.
- [106] Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, et al. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women[J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1543-1547. DOI: 10.1161/01.STR.0000130425.50441.b0.
- [107] Li XY, Cai XL, Bian PD, et al. High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(8): 691-701. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2012.00355.x.
- [108] D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, et al. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(10): 1210-1219. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.070.
- [109] Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 496-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X.
- [110] 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. DOI: 10.1161/01.STR.0000130856.31468.47.
- [111] Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke[J]. *JAMA*, 1999, 282(13): 1233-1239. DOI: 10.1001/jama.282.13.1233.
- [112] He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies[J]. *Lancet*, 2006, 367(9507): 320-326. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68069-0.
- [113] Hu D, Huang J, Wang Y, et al. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1613-1619. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004836.
- [114] Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14): 1332-1343. DOI: 10.1056/NEJMoa1501451.
- [115] Stewart R. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(14): 1388. DOI: 10.1056/NEJMc1809971.
- [116] Paterson KE, Myint PK, Jennings A, et al. Mediterranean diet reduces risk of incident stroke in a population with varying cardiovascular disease risk profiles[J]. *Stroke*, 2018: 2415-2420. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020258.
- [117] Dietary guidelines for Americans, 2015-2020[M]. 8th ed. Washington DC: US Dept of Health and Human Services, 2018.
- [118] Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality[J]. *JAMA*, 2019, 321(11): 1081-1095. DOI: 10.1001/jama.2019.1572.
- [119] Lin HP, Baghdasarian S, Singer MR, et al. Dietary cholesterol, lipid levels, and cardiovascular risk among adults with diabetes or impaired fasting glucose in the framingham offspring study[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): DOI: 10.3390/nu10060770.
- [120] 黄绯绯, 张俊, 王惠君, 等. 膳食胆固醇摄入量对中国 30 岁以上人群卒中发病影响的纵向研究[J]. *卫生研究*, 2016, 45(3): 383-387.
- Huang FF, Zhang J, Wang HJ, et al. Effect of dietary

- cholesterol intake on stroke incidence among Chinese adults: evidence from China Health and Nutrition Survey[J]. *Health Res*, 2016, 45(3): 383-387.
- [121] 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. DOI: 10.1093 / ije / dyh168.
- [122] Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2475-2481. DOI: 10.1161/01.STR.0000091843.02517.9D.
- [123] 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. DOI: 10.1212 / WNL.0b013e3181c34b58.
- [124] Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, et al. Guide to the assessment of physical activity: Clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 128(20): 2259-2279. DOI: 10.1161/01.cir.0000435708.67487.da.
- [125] Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, et al. Routine assessment and promotion of physical activity in healthcare settings: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(18): e495-495e522. DOI: 10.1161 / CIR.0000000000000559.
- [126] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.535427.
- [127] Bennett DA, Du H, Clarke R, et al. Association of physical activity with risk of major cardiovascular diseases in Chinese men and women[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12): 1349-1358. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4069.
- [128] Williams PT, Thompson PD. Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(9): 1187-1194. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.006.
- [129] Mons U, Hahmann H, Brenner H. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements[J]. *Heart*, 2014, 100(13): 1043-1049. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305242.
- [130] Armstrong ME, Green J, Reeves GK, et al. Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity: large prospective study of women in the United Kingdom[J]. *Circulation*, 2015, 131(8): 721-729.
- [131] Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(6): 959-967. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0533.
- [132] Peddie MC, Bone JL, Rehrer NJ, et al. Breaking prolonged sitting reduces postprandial glycemia in healthy, normal-weight adults: a randomized crossover trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(2): 358-366. DOI: 10.3945/ajcn.112.051763.
- [133] Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies[J]. *Lancet*, 2009, 373(9669): 1083-1096. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- [134] 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. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00830.x.
- [135] Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, et al. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants[J]. *Stroke*, 2010, 41(5): e418-426. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576967.
- [136] 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. DOI: 10.3760/j:issn:0253-3758.2002.07.014.
- Zhao LC, Wu YF, Zhou BF, et al. A prospective study on the association of body mass index with incidence of coronary heart disease and stroke[J]. *Chin J Cardiol*, 2002, 30(7): 430-433. DOI: 10.3760/j:issn:0253-3758.2002.07.014.
- [137] 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. DOI: 10.1038/ijo.2011.9.
- [138] Zahn K, Linseisen J, Heier M, et al. Body fat distribution and risk of incident ischemic stroke in men and women aged 50 to 74 years from the general population. The KORA Augsburg cohort study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0191630. DOI: 10.1371/journal.pone.0191630.
- [139] 张芬, 余金明, 胡大一, 等. 不同肥胖指标与脑卒中发生关系[J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(1): 125-127.
- Zhang F, Yu JM, Hu DY, et al. The relationship between different obesity indices and stroke[J]. *Chin J Publ Heal*, 2013, 29(1): 125-127.
- [140] Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(3): 219-234. DOI: 10.1111/joim.12012.
- [141] Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Lifestyle factors and antihypertensive treatment on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Hypertension*, 2012, 60(4): 906-912. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193961.
- [142] Caterson ID, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(6): 523-530. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x.
- [143] 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. DOI: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
- [144] Sarrafzadegan N, Gharipour M, Sadeghi M, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(2): 286-294. DOI: 10.1016 / j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.019.
- [145] Sánchez-Iñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, et al. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(2): 187-191. DOI: 10.1177/1747493016672083.
- [146] Li X, Li X, Fang F, et al. Is Metabolic syndrome associated with the risk of recurrent stroke: a meta-analysis of cohort studies[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(12): 2700-2705. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.014.
- [147] Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2003, 289(5): 579-588. DOI: 10.1001/jama.289.5.579.
- [148] 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. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.07.103.
- [149] 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.
- [150] 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.
- [151] 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. DOI: 10.1007/s00125-008-1031-y.
- [152] Rantakömi 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.
- [153] Christie IC, Price J, Edwards L, et al. Alcohol consumption and cerebral blood flow among older adults[J]. *Alcohol*, 2008, 42(4): 269-275. DOI: 10.1016/j.alcohol.2008.03.132.
- [154] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.641.
- [155] 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. DOI: 10.1002/ana.21194.
- [156] Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies[J]. *Lancet*, 2018, 391(10129): 1513-1523. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
- [157] Ricci C, Wood A, Muller D, et al. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 361: k934. DOI: 10.1136/bmj.k934.
- [158] Lv J, Yu C, Guo Y, et al. Adherence to healthy lifestyle and cardiovascular diseases in the Chinese population[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(9): 1116-1125. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.076.
- [159] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10046): 761-775. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- [160] He Y, Li Y, Chen Y, et al. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(11): 1158-1165. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.05.011.
- [161] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022. DOI: 10.1001/jama.288.16.2015.
- [162] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. *BMJ*, 2002, 325(7374): 1202. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
- [163] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Circulating biomarkers and incident ischemic stroke in the Framingham Offspring Study[J]. *Neurology*, 2016, 87(12): 1206-1211. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003115.
- [164] Sánchez-Marín B, Grasa JM, Torres M, et al. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation among patients with acute ischemic cerebrovascular disease in Aragon[J]. *An Med Interna*, 2006, 23(4): 153-155.
- [165] Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage JM, Bowman L, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B₁₂ vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(24): 2486-2494. DOI: 10.1001/jama.2010.840.
- [166] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa060900.
- [167] Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1365-1372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529503.
- [168] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325-1335. DOI: 10.1001/jama.2015.2274.
- [169] Huang X, Li Y, Li P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke[J]. *Neurology*, 2017, 89(20): 2101-2107. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004648.
- [170] Tian T, Yang KQ, Cui JG, et al. Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(4): 379-387. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.05.020.
- [171] Zhao M, Wu G, Li Y, et al. Meta-analysis of folic acid efficacy trials in stroke prevention: Insight into effect modifiers[J]. *Neurology*, 2017, 88(19): 1830-1838. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003909.
- [172] Zhou Z, Li J, Yu Y, et al. Effect of smoking and folate levels on the efficacy of folic acid therapy in prevention of stroke in hypertensive men[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 114-120. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018273.
- [173] Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyrus D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
- [174] Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis[J]. *JAMA*, 2000, 284(1): 72-78. DOI: 10.1001/jama.284.1.72.
- [175] Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(2 Pt 1): 380-389. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182994c43.
- [176] Xu Z, Li Y, Tang S, et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: a meta-analysis of observational studies[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(1): 52-60. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.021.
- [177] Poulter NR, Chang CL, Farley TM, et al. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception[J]. *Lancet*, 1999, 354(9175): 301-302. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01013-2.
- [178] 李瑛, 高尔生, 刘云嵘, 等. 中国妇女低剂量口服避孕药使用者中脑卒中发病情况的前瞻性研究[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(15): 1013-1017. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.

- 2002.15.002.
- Li Y, Gao ES, Liu YR, et al. Association between low-dose oral contraceptive use and stroke in Chinese women[J]. Natl Med J China, 2002, 82(15): 1013-1017. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2002.15.002.
- [179] Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use[J]. Blood, 2016, 127(11): 1417-1425. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665927.
- [180] Calhoun AH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine: An update on the evidence[J]. Cleve Clin J Med, 2017, 84(8): 631-638. DOI: 10.3949/ccjm.84a.16033.
- [181] van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, et al. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(7): 1393-1403. DOI: 10.1111/jth.13349.
- [182] 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. DOI: 10.1001/jama.291.14.1701.
- [183] Corrigendum to: The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study[J]. Eur Heart J, 2019, 40(14): 1157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz028.
- [184] 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.
- [185] Kokkarinen J. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(7): 950; author reply 950. DOI: 10.1164/ajrcm.183.7.950.
- [186] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea[J]. N Engl J Med, 2016, 375(10): 919-931. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.
- [187] Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2017, 318(2): 156-166. DOI: 10.1001/jama.2017.7967.
- [188] Khan SU, Duran CA, Rahman H, et al. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea [J]. Eur Heart J, 2018, 39(24): 2291-2297. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx597.
- [189] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断中国专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.024. Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis. Chinese expert consensus on thrombosis diagnosis (2012 edition) [J]. Chin J Hematol, 2012, 33(11): 982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.024.
- [190] Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale[J]. Stroke, 2003, 34(1): 28-33. DOI: 10.1161/01.str.0000046457.54037.cc.
- [191] van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, et al. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(7): 1393-1403. DOI: 10.1111/jth.13349.
- [192] Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study[J]. Health Technol Assess, 2006, 10(11): 1-110.
- [193] Dragoni F, Chiarotti F, Rosano G, et al. Thrombophilic screening in young patients (<40 years) with idiopathic ischemic stroke: a controlled study[J]. Thromb Res, 2011, 127(2): 85-90. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.11.013.
- [194] Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7): 2382-2391. DOI: 10.1002/art.22663.
- [195] Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(3): 192-200. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.019.
- [196] Bala MM, Paszek E, Lesniak W, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 7: CD012534. DOI: 10.1002/14651858.CD012534.pub2.
- [197] Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: a review of an underappreciated pathology[J]. Ann Neurol, 2018, 83(5): 873-883. DOI: 10.1002/ana.25227.
- [198] Singh NN, Pan Y, Muengtaweponsa S, et al. Cannabis-related stroke: case series and review of literature[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(7): 555-560. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.12.010.
- [199] Renard D, Taieb G, Gras-Combe G, et al. Cannabis-related myocardial infarction and cardioembolic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(1): 82-83. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.04.002.
- [200] Wolff V, Lauer V, Rouyer O, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients[J]. Stroke, 2011, 42(6): 1778-1780. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.610915.
- [201] Kawada T. Letter by kawada regarding article, "Cannabis, tobacco, alcohol use, and the risk of early stroke: a population-based cohort study of 45 000 Swedish Men"[J]. Stroke, 2017, 48(5): e132. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016910.
- [202] Ali WM, Zubaid M, Al-Motarreb A, et al. Association of khat chewing with increased risk of stroke and death in patients presenting with acute coronary syndrome[J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85(11): 974-980. DOI: 10.4065/mcp.2010.0398.
- [203] Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(4): 495-502. DOI: 10.1001/archpsyc.64.4.495.
- [204] Toossi S, Hess CP, Hills NK, et al. Neurovascular complications of cocaine use at a tertiary stroke center[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010, 19(4): 273-278. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.05.002.
- [205] Martin-Schild S, Albright KC, Halleli H, et al. Intracerebral

- hemorrhage in cocaine users[J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 680-684. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573147.
- [206] 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. DOI: 10.1007/s12265-013-9508-6.
- [207] Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, et al. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy[J]. *Circulation*, 2018, 138(2): 141-149. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645.
- [208] England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications[J]. *BMJ*, 2018, 361: k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.
- [209] Arkema EV, Svenungsson E, Von Euler M, et al. Stroke in systemic lupus erythematosus: a Swedish population-based cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(9): 1544-1549. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210973.
- [210] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- [211] Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 752-762. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798.
- [212] Cuervo G, Viasus D, Carratalà J. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2540. DOI: 10.1056/NEJMc1805679.
- [213] Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, et al. Infectious causes of stroke[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(9): 869-880. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70755-8.
- [214] Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2013, 310(16): 1711-1720. DOI: 10.1001/jama.2013.279206.
- [215] Ren S, Newby D, Li SC, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Open Heart*, 2015, 2(1): e000247. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000247.
- [216] Butt AA, Yan P, Shuaib A, et al. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 987-996.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.022.
- [217] Cercek B, Shah PK, Noc M, et al. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9360): 809-813. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12706-7.
- [218] 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. DOI: 10.1161/01.cir.0000054613.57105.06.
- [219] Magalhães JE, Sampaio Rocha-Filho PA. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations[J]. *Headache*, 2018, 58(8): 1277-1286. DOI: 10.1111/head.13378.
- [220] Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2016, 353: i2610. DOI: 10.1136/bmj.i2610.
- [221] Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 360: k96. DOI: 10.1136/bmj.k96.
- [222] Tariq N, Tepper SJ, Krieger JS. Patent foramen ovale and migraine: closing the debate--a review[J]. *Headache*, 2016, 56(3): 462-478. DOI: 10.1111/head.12779.
- [223] Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(26): 2029-2036. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw027.
- [224] Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22): 2766-2774. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1105.
- [225] West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1123-1128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020160.
- [226] Madsen TE, Chaturvedi S. Letter by madsen and chaturvedi regarding article, "migraine and cerebrovascular atherosclerosis in patients with ischemic stroke"[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): e362. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018869.
- [227] Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine management[J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(8): 683-692. DOI: 10.2165/00023210-200519080-00004.
- [228] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa050613.
- [229] 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. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
- [230] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.068.
- [231] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- [232] 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. DOI: 10.1001/jama.2008.623.
- [233] 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[J]. *BMJ*, 2008, 337: a1840. DOI: 10.1136/bmj.a1840.
- [234] Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2510-2520. DOI: 10.1001/jama.2014.15690.
- [235] Uchiyama S, Ishizuka N, Shimada K, et al. Aspirin for stroke prevention in elderly patients with vascular risk factors:

- japanese primary prevention project[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1605-1611. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012461.
- [236] Mora S, Manson JE. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8): 1195-1204. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2648.
- [237] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1529-1539. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988.
- [238] McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1499-1508. DOI: 10.1056/NEJMoa1800722.
- [239] Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2935-2959. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
- [240] García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160046. DOI: 10.1371/journal.pone.0160046.
- [241] Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12): 836-845.
- [242] 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. DOI: 10.1161/01.str.22.3.312.
- [243] 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[J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 517-584. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
- [244] 黄久仪, 曹奕丰, 郭吉平, 等. 应用改良弗明汉卒中风险评估工具预测中国人卒中的风险[J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10(5): 228-232. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.05.002.
- Huang JY, Cao YF, Guo JP, et al. Modified Framingham Stroke Profile in the prediction of the risk of stroke among Chinese[J]. 2013, 10(5): 228-232. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.05.002.
- [245] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study [J]. *BMJ*, 2007, 335(7611): 136. DOI: 10.1136/bmj.39261.471806.55.
- [246] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2[J]. *BMJ*, 2008, 336(7659): 1475-1482. DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25.
- [247] Parmar P, Krishnamurthi R, Ikram MA, et al. The Stroke Riskometer (TM) App: validation of a data collection tool and stroke risk predictor[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(2): 231-244. DOI: 10.1111/ijss.12411.
- [248] Pylypchuk R, Wells S, Kerr A, et al. Cardiovascular disease risk prediction equations in 400 000 primary care patients in New Zealand: a derivation and validation study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10133): 1897-1907. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30664-0.
- [249] 国家“十五”攻关“冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案的研究”课题组, 武阳丰, 周北凡, 等. 国人缺血性心血管病发病危险的评估方法及简易评估工具的开发研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12): 893-901. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2003.12.005.
- The national "Tenth Five - Year Plan" Research Group on "Comprehensive Risk Assessment and Intervention Program of Coronary Heart Disease and Stroke", Wu YF, Zhou BF, et al. A study on evaluation of the risk of ischemic cardiovascular diseases in China and the development of simplified tools for the evaluation[J]. *Chin J Cardiol*, 2003, 31(12): 893-901. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2003.12.005.
- [250] 脑卒中高危人群筛检手段全国多中心扩展性试验课题组. 脑卒中高危人群筛检手段的多中心前瞻性研究与评价[J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(2): 105-109. DOI: 10.3321/j.issn:0254-6450.2008.02.001.
- National Multicenter Expansion Test Group on Screening Means for High Risk Population of Stroke. Multiple center collaborative research on high risk population screening measure[J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(2): 105-109. DOI: 10.3321/j.issn:0254-6450.2008.02.001.
- [251] Wang Y, Liu J, Wang W, et al. Lifetime risk of stroke in young-aged and middle-aged Chinese population: the Chinese Multi-Provincial Cohort Study[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(12): 2434-2440. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001084.
- [252] 黄久仪, 王桂清, 沈凤英, 等. 脑血管血液动力学积分与脑卒中风险的队列研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(2): 89-93. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2003.02.003.
- Huang JY, Wang GQ, Shen FY, et al. A cohort study on cerebral vascular hemodynamics accumulative score and risks of stroke[J]. *Chin J Epidemiol*, 2003, 24(2): 89-93. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2003.02.003.
- [253] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China) [J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1430-1440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.

(收稿日期: 2019-07-10)

(本文编辑: 许倩)