

脑卒中一级预防研究进展:综合中国学者在 国外杂志的报道

涂良丹 吴波

【摘要】 中国研究者在过去两年有多篇脑卒中一级预防高质量研究成果发表在国外相关专业杂志上,内容涉及缺血性卒中一级预防现状、华法林治疗心房颤动、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断剂与糖尿病患者预后的关系、补充维生素 B 以降低血浆同型半胱氨酸水平与脑血管病风险、非高密度脂蛋白胆固醇与无症状性颅内动脉狭窄的关系、气功预防脑卒中随机对照临床试验等,本文对上述研究进行简要概述。

【关键词】 卒中; 一级预防; 中国; 综述

Research progress of primary prevention for stroke: reports from China

TU Liang-dan, WU Bo

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: WU Bo (Email: dr.bowu@hotmail.com)

【Abstract】 Chinese researchers have published some studies in English journals in the past 2 years. These studies focused on status and costs of primary prevention for stroke, warfarin for atrial fibrillation (AF), angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin II receptor blocker (ARB) for diabetes mellitus, vitamin B supplementation for reducing plasm homocysteine level and the risk of cerebrovascular disease, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) levels and asymptomatic intracranial arterial stenosis, and Qigong exercises for the prevention of stroke. In this review, we outline the data on primary prevention for stroke and review the risk factors and their management.

【Key words】 Stroke; Primary prevention; China; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81371283).

2013-2014 年中国研究者在脑卒中一级预防领域有多篇高质量研究成果发表在国外相关专业杂志上,内容涉及缺血性卒中一级预防现状,华法林治疗心房颤动,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)对糖尿病患者全因死亡、心血管死亡和心血管事件的作用,补充维生素 B 以降低血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与脑血管病风险,非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)与无症状性颅内动脉狭窄的关系,气功预防脑卒中随机对照临床试验。这些研究成果为进一步提高我国脑卒中一级预防提供了重要信息。

一、中国脑卒中一级预防现状

尽管对脑卒中高危患者进行一级预防能够使其明显获益,但临床实践与指南之间仍存在较大差异。四川大学华西医院神经内科何俐研究团队^[1]采用面对面调查方法对中国西南地区脑卒中一级预防现状和高危患者控制脑卒中危险因素费用进行研究,所针对的人群为 2010 年 8 月-2011 年 4 月中国西南地区年龄 > 40 岁的头痛和(或)头晕患者。该项研究对高危人群的定义为:具有一项或多项脑卒中危险因素,例如高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动和吸烟等。研究过程中详细记录每例患者的一般情况、脑卒中危险因素、对脑卒中危险因素的识别、一级预防策略和药物使用情况,并与 2006 年美国脑卒中一级预防指南进行比较;同时记录患者控制脑卒中危险因素的直接或间接费用。其调查问卷包括以下内容:(1)基本情况。(2)脑卒中危险

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.01.004

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371283)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:吴波(Email: dr.bowu@hotmail.com)

因素,即是否患高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动和(或)吸烟。(3)对脑卒中危险因素的认识,即是否认为上述疾病中的任意一项会增加脑卒中发生风险。(4)脑卒中一级预防策略,即如何控制危险因素。(5)脑卒中一级预防费用,即控制危险因素的费用。该项研究共纳入 305 例患者,问卷回收率达 100%,根据不同危险因素分为高血压组、糖尿病组、高脂血症组、两项或多项危险因素组共 4 组,其中 69.84% (213/305) 患者仅有一项危险因素,47.87% (146/305) 患者危险因素为高血压,45.90% (140/305) 知晓自己至少存在一项危险因素,仅 17.05% (52/305) 完全遵循指南推荐接受治疗;尽管有 79.02% (241/305) 的患者接受药物治疗,但其中仅 39.42% (95/241) 遵循指南推荐服药、89.63% (216/241) 依医师处方服药。该项研究报告的脑卒中一级预防措施人均年花费约为 517.80 美元,包括直接医疗费用 435.40 美元和非直接医疗费用 18.10 美元,间接费用共 64.30 美元,其中高血压组患者药费低于同类研究。虽然该项研究所纳入的人群不能完全代表中国脑卒中的高危人群,但采用该方法评价脑卒中一级预防是合理的。其结论为:由于医疗资源有限,中国西南地区人群的脑卒中一级预防仍然面临挑战。因此,提高患者对脑卒中一级预防的认识即显得尤为紧迫,这将有助于缩小临床实践与指南的差距。

二、心房颤动患者的抗凝治疗

心房颤动高危患者的抗凝治疗是脑卒中一级预防的重要措施之一,各国指南均推荐华法林为一线药物。然而目前,华法林在我国的应用率较低,更多的临床医师和患者倾向选择阿司匹林或其他抗血小板药作为心房颤动高危患者预防脑卒中的药物。中国香港地区开展的两项临床研究对这一问题进行了详细论证。香港中文大学 Lee 等^[2]于 2011 年 2-4 月对临床医师和心房颤动患者进行了一项前瞻性调查研究,以了解医师对患者脑卒中预防治疗的认识,以及患者对心房颤动和华法林治疗的认识。该项研究共纳入 62 名医师和 114 例服用华法林的心房颤动患者,采用问卷方式进行调查。其结果发现:无论是医师对患者脑卒中预防治疗的认识,还是患者对心房颤动和华法林治疗的认识,问卷评分均明显低于澳大利亚、英国和芬兰等国家的同类研究。表明香港地区心房颤动患者华法林治疗障碍不仅有患者因素,也与临床医师对脑卒中一

级预防认识欠缺且未依据指南进行相应治疗有关。香港大学玛丽医院心内科 Siu 等^[3]对 2339 例年龄 ≥ 80 岁的非瓣膜性心房颤动患者进行观察,其中 1805 例未行抗栓治疗、534 例予华法林治疗,分别按照 CHA₂DS₂-VASc 和 HAS-BLED 评分系统进行分层,以死亡或缺血性卒中作为主要终点事件,平均随访 2.20 年后 1861 例 (79.56%) 死亡或发生缺血性卒中,其中华法林组占 66.85% (357/534)、未行抗栓治疗组占 80.78% (1458/1805; $HR = 0.530$, 95% $CI: 0.480 \sim 0.580$, $P = 0.000$)。此结果与华法林组的低病死率 ($HR = 0.400$, 95% $CI: 0.370 \sim 0.450$; $P = 0.000$) 和低缺血性卒中发生率 ($HR = 0.640$, 95% $CI: 0.540 \sim 0.770$; $P = 0.000$) 有关,两组患者发生缺血性卒中者 510 例、颅内出血 42 例,其中未行抗栓治疗组缺血性卒中和颅内出血的年发生率为 11.30% (204/1805) 和 0.61% (11/1805),华法林组为 7.12% (38/534) 和 1.12% (6/534);校正后的临床净效益显示,华法林对所有老年患者均有益,尤其适用于存在较高脑卒中和颅内出血风险的患者,在高风险患者中,与未行抗栓治疗组相比,华法林组每 100 例患者每年可减少脑血管事件 7.20% ~ 8%。该项研究的最终结论为:老年心房颤动患者予华法林治疗可减少缺血性卒中和死亡事件,临床总净效益十分明显。

三、糖尿病合并高血压患者的降压治疗

美国糖尿病学会 (ADA) 推荐 ACEI 或 ARB 治疗糖尿病合并高血压患者。有研究显示,ACEI 或 ARB 类药物治疗高血压对全因死亡具有不同影响,这种差异可能同样存在于糖尿病合并高血压患者中。浙江大学医学院第一附属医院肾脏病中心陈江华研究团队^[4]在国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助下进行了一项系统评价,旨在比较 ACEI 或 ARB 类单药治疗与安慰剂或其他药物治疗糖尿病合并高血压患者的全因死亡、心血管死亡和心血管事件发生率。该项研究仅纳入随机对照试验 (RCT),包括对糖尿病患者进行的事后分析 (post hoc analyses) 和亚组分析,平均随访时间或中位随访时间 > 12 个月,所纳入试验均为 ACEI 和 ARB 类 (任何剂量或类型) 与安慰剂或其他抗高血压药 (包括 ACEI 和 ARB 类) 疗效比较的随机对照试验,观察终点为全因死亡、心血管死亡或心血管事件;其中心血管事件定义为:非致死性心肌梗死和脑卒中、充血性心力衰竭等,采用 Jadad 量表 (0 ~ 5 分) 评价文献质量。研究者分别检索美国国立医学图书馆

(MEDLINE, 1966 年 1 月 1 日-2012 年 12 月 31 日)和荷兰医学文摘(EMBASE, 1988 年 1 月 1 日-2012 年 12 月 31 日)数据库,最终纳入 35 项随机对照试验,共 56 444 例患者。其中,23 项临床试验(32 827 例患者)比较了 ACEI 与安慰剂或其他活性药物之疗效;13 项临床试验(23 867 例患者)比较了 ARB 类与安慰剂或其他活性药物的疗效;21 项试验(60%)的 Jadad 量表评分 > 3 分,提示原始研究总体质量较好;27 项(77.14%)为双盲对照试验,18 项(51.43%)实施分配隐藏,26 项(74.26%)采取意向处理(ITT)分析。在关于 ACEI 的临床试验中,11 项(33 508 例患者)报告了 1775 例脑卒中患者的分析结果,与安慰剂相比,ACEI 未能显著降低脑卒中发生率($RR = 0.950, 95\%CI: 0.860 \sim 1.040; P = 0.280$);而在 ARB 类药物相关临床试验中,8 项(17 796 例患者)报告了 1064 例脑卒中患者的分析结果,与安慰剂相比,ARB 类同样未能显著降低脑卒中发生率($RR = 1.000, 95\%CI: 0.890 \sim 1.120; P = 0.940$)。该项研究的主要结论为:ACEI 能够减少糖尿病合并高血压患者的全因死亡、心血管死亡和心血管事件,而 ARB 类药物未获得相同效果,但以脑卒中为终点观察指标时,无论是 ACEI 还是 ARB 类均未能显著降低脑卒中发生率。

四、维生素 B 和同型半胱氨酸与脑血管病风险

补充维生素 B 以降低血浆同型半胱氨酸水平是否能够减少脑血管病事件,郑州大学第一附属医院神经内科许予明研究团队^[5]对此进行了一项系统评价,所纳入的研究均为 2012 年 8 月前维生素 B 与安慰剂疗效比较的临床试验,随访时间 > 6 个月,以脑卒中为终点事件。最终纳入 14 项随机双盲对照临床试验共 54 913 例患者,除两项试验未阐明是否实施分配隐藏外,其余 12 项试验均有较好的分配隐藏,总体质量较高。共记录 2471 例次脑卒中事件,补充维生素 B 以降低血浆同型半胱氨酸水平,其结果显示:脑卒中事件显著减少($RR = 0.930, 95\%CI: 0.860 \sim 1.000; P = 0.040$),但在一级或二级预防中,出血性卒中、缺血性卒中或致死性卒中等亚组分析显示差异并无统计学意义。

五、非高密度脂蛋白胆固醇与无症状性颅内动脉狭窄的关系

颅内动脉狭窄是缺血性卒中的重要病因,伴颅内动脉狭窄的脑卒中患者预后不良,与颅外动脉粥样硬化不同,颅内动脉狭窄更常见于亚洲人。既往

研究显示,无症状性颅内动脉狭窄的危险因素包括高脂血症、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高、高血压、吸烟和糖尿病。非高密度脂蛋白胆固醇也是缺血性卒中的重要危险因素,且经冠心病相关研究证实其为一项较低密度脂蛋白胆固醇更危险的影响因素,但与无症状性颅内动脉狭窄的关系尚未阐明。首都医科大学附属天坛医院神经内科赵性泉研究团队^[6]在国家科技部基金资助下开展了一项无症状性多血管病变社区研究(APAC)子项目,旨在观察非高密度脂蛋白胆固醇是否为无症状性颅内动脉狭窄的预测因素,以获得我国成年人无症状性多血管病变的流行病学资料。此项基于社区的前瞻性长期随访研究共纳入 5351 例年龄 ≥ 40 岁的无脑卒中或心肌梗死病史的受试者,采用经颅多普勒超声(TCD)方法评价颅内动脉狭窄程度。其结果显示,698 例受试者中颅内动脉狭窄发生率为 13.04%(91/698),多因素 Logistic 回归分析表明,非高密度脂蛋白胆固醇是颅内动脉狭窄的独立预测因素($OR = 1.150, 95\%CI: 1.080 \sim 1.230$),但不同性别之间存在差异;非高密度脂蛋白胆固醇是男性颅内动脉狭窄的独立预测因素(校正 $OR = 1.280, 95\%CI: 1.180 \sim 1.390$),而非女性颅内动脉狭窄的独立预测因素(校正 $OR = 1.030, 95\%CI: 0.930 \sim 1.140$)。据非高密度脂蛋白胆固醇水平分为 5 等份(即中位测值为 89.40、112.30、128.90、149 和 180 mg/dl 共 5 组),结果显示,非高密度脂蛋白胆固醇与颅内动脉狭窄呈线性相关;与第 1 组相比,后 4 组多因素 Logistic 回归分析的校正 OR 值分别为 1.050(95%CI: 0.710 ~ 1.560)、1.330(95%CI: 0.910 ~ 1.950)、1.830(95%CI: 1.270 ~ 2.630)和 2.480(95%CI: 1.720 ~ 3.570),提示非高密度脂蛋白胆固醇水平越高,罹患颅内颈动脉狭窄的风险越高。该项研究的结论为:非高密度脂蛋白胆固醇是男性颅内动脉狭窄的独立预测因素,表明该项实验室指标可以作为脑卒中一级预防的监测因子,特别是对男性患者。

六、传统医学

越来越多的证据表明,体育锻炼能够通过控制体重、降低血压和血糖水平、纠正不良生活方式而降低脑卒中发生率。尽管强化体育锻炼对预防脑卒中有益,但老年人却难以承受强化体育锻炼,作为中国传统气功的重要组成部分,八段锦已有上千年历史。研究显示,八段锦可以降低血脂、血压、血糖和糖化血红蛋白水平,同时对心肺功能和体型具

有良好的改善作用。但既往研究均非随机对照试验,存在诸多方法学上的缺陷。福建中医药大学 Zheng 等^[7]拟采用严格的随机对照试验方法对八段锦与常规体育锻炼预防社区脑卒中高危老年人群发生缺血性卒中的效果进行比较。共纳入 170 例社区老年受试者,按照 1:1 比例随机分为八段锦组和常规体育锻炼组(对照组),八段锦组受试者除常规体育锻炼外,同时还接受为期 12 周(每周 5 天、每天 40 分钟)的八段锦训练,主要疗效指标包括 TCD 评价脑血管血流动力学(最大血流速度、最小血流速度和平均血流速度)、血管弹性指标(弹性指数和阻力指数),次要疗效指标包括心肺功能、血脂、血糖水平等,分别在基线期、结束治疗时(第 13 周)和随访结束后(第 25 周)进行盲法评价。该项研究已通过伦理道德委员会批准并进行临床试验注册,目前尚在进行中。

七、结论

上述研究代表了过去两年我国在脑卒中一级预防领域取得的成果,同时也在一定程度上反映了我国脑卒中一级预防的质量现状,即患者服用一级预防药物的依从性较差、医师和患者对心房颤动性卒中预防治疗的认识欠缺、临床实践与指南推荐的治疗措施之间仍存在一定差距。目前,我国仍缺乏高质量的脑卒中一级预防原始研究,但同时我们也

欣喜地看到在评价传统医药疗效方面,已有研究者开始采用与国际接轨的研究方法进行评价。

参 考 文 献

- [1] Zhao JJ, He GQ, Gong SY, He L. Status and costs of primary prevention for ischemic stroke in China. *J Clin Neurosci*, 2013, 20:1427-1432.
- [2] Lee VW, Tam CS, Yan BP, Man Yu C, Yin Lam Y. Barriers to warfarin use for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Hong Kong. *Clin Cardiol*, 2013, 36:166-171.
- [3] Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7:300-306.
- [4] Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, Li Q, Chen J. Effect of angiotensin - converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all - cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta - analysis. *JAMA Intern Med*, 2014, 174:773-785.
- [5] Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B, Qin J, Gao Y. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta - analysis. *Neurology*, 2013, 81:1298-1307.
- [6] Wu J, Zhang Q, Yang H, Gao X, Zhou Y, Wang A, Wang C, Zhang S, Wu S, Zhao X. Association between non-high-density-lipoprotein - cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis. *PLoS One*, 2013, 8: E65229.
- [7] Zheng G, Chen B, Fang Q, Yi H, Lin Q, Chen L, Tao J, Li J, Zheng X, Li M, Lan X. Primary prevention for risk factors of ischemic stroke with Baduanjin exercise intervention in the community elder population: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15:113.

(收稿日期:2014-12-24)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(二)

电压门控性钾离子通道

voltage-gated potassium channel(VGKC)

电压门控性钠离子通道

voltage-gated sodium channel(VGSC)

动脉血氧分压 arterial partial pressure of oxygen(PaO₂)

动态血压监测

ambulatory blood pressure monitoring(ABPM)

短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)

多导睡眠图 polysomnography(PSG)

二级预防中依普沙坦与尼群地平降低脑卒中后发病率和病死率的比较研究

Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) study

二氧化碳分压 partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂)

非洛地平降低并发症研究

Felodipine Event Reduction (FEVER) study

妇女健康倡议 Women's Health Initiative(WHI)

副肿瘤性感觉神经元病

paraneoplastic sensory neuronopathy(PSN)

副肿瘤性脑脊髓炎 paraneoplastic encephalomyelitis(PEM)

副肿瘤性小脑变性

paraneoplastic cerebellar degeneration(PCD)

副肿瘤性斜视性眼肌阵挛-肌阵挛综合征

paraneoplastic opsoclonus-myoclonia syndrom(POMS)

副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)

钙通道阻断剂 calcium channel blocker(CCB)

甘油三酯 triglyceride(TG)

肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)

[Wilson病 Wilson's disease(WD)]

感觉神经传导速度

sensory nerve conduction velocity(SNCV)

橄榄脑桥小脑萎缩 olivopontocerebellar atrophy(OPCA)

高密度脂蛋白胆固醇

high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)