

# 复发性脑卒中的危险因素研究进展

弓豪杰<sup>1</sup> 杨月<sup>1</sup> 张山<sup>2\*</sup>

1 河北医科大学研究生院 河北石家庄 050000

2 邯郸市中心医院 河北邯郸 056000

**摘要:** 复发性脑卒中具有较高的致残率、致死率,给患者带来了身体和心理的双重负担,尽管脑卒中的二级预防已广泛开展,仍有大约四分之一的脑卒中患者发生复发性血管事件,因此,全面了解脑卒中复发的危险因素,完善预防措施,及时干预,对延缓脑卒中进展、复发和改善患者的预后具有重要意义。本文通过结合国内外文献对复发性脑卒中的危险因素予以综述,对加强人们对脑卒中复发的认识,减少脑卒中复发和优化预防策略提供一定的指导意义。

**关键词:** 复发性脑卒中; 危险因素; 预防

CNSR 研究通过调查发现,60% 的首次脑梗死患者存在复发的风险<sup>[1]</sup>,且首次脑梗死后半年内是复发的高风险时期。复发性卒中的死亡率和致残率高于首次发作的中风,随着医疗技术的发展和生活质量的提高,虽然急性脑卒中的管理和二级预防已广泛应用,复发性卒中对于国家和人民仍然是一个不可忽视的挑战。本文就复发性脑卒中的概念、危险因素进行综述。

## 1. 复发性脑卒中的概念

复发性脑梗死的定义目前尚没有统一标准,对与复发性脑梗死定义的共同点:有新发的神经功能缺损或者原有的症状或者体征加重,持续时间大于 24 小时;神经影像学检查包括计算机断层扫描或 MRI 证实有可归因新的缺血灶;排除出血性或进展性脑梗死、严重心、肝、肾、血液功能障碍等导致的神经功能障碍。区别在于:首次脑卒中和复发性脑卒中之间的最短时间间隔的差异,尚无明确规定,国内大多研究规定在 30 天之后,国外的多项研究中区间在 3~28d 之间。

## 2. 复发性脑卒中的危险因素

### 2.1 人口特征因素

根据我国调查显示,大约有 1242 万名患者中风,主要为 40 岁及以上人群,平均每分钟就有 6 人发生卒中复发,其中 50 ~ 59 岁人群卒中风险率占比最高,卒中的高危人群中男性占 41.69%,女性占 58.31%,男性所占比例低于女性,一项回顾性研究中显示,年龄和危险因素的数量与复发性缺血性卒中相关,即年龄越大,其卒中及卒中后复发风险较正

常人升高<sup>[2]</sup>。一般人群中,女性和男性发生卒中的危险因素不同,在国外的一项前瞻性 UCC-SMART 研究中,发现女性的年龄校正卒中发生率、复发率均低于男性<sup>[3]</sup>。相反,在我国的一项前瞻性多中心登记研究中,发现女性患者的卒中复发率,显著高于男性患者。当考虑潜在的危险因素和临床相关特征时,女性患者在 3 个月和 6 个月时的卒中复发风险更高,但在 12 个月时没有性别差异,可能由于混杂因素的影响或者中国急性缺血性脑卒中(AIS)患者的治疗和医疗保健有所改善。关于卒中复发的性别差异的研究并不一致,大多数研究都是在发达国家进行的,这种差异可能是由于人群之间风险因素的差异。

### 2.2 行为特征因素

公众和健康专家都认为,吸烟是世界范围内主要的可归因健康负担,最新一项 Meta 分析显示,吸烟患者发生中风的风险较不吸烟患者增加 15~50%<sup>[4]</sup>。同时,吸烟状况与复发风险增加有关。多项研究证明大量饮酒会增加脑血管病的发生,近年来,有研究表明,适度饮酒并不是脑血管病的保护性因素,发生脑卒中的风险与饮酒量呈正相关。在一项探讨中青年急性脑梗死(ACI)患者大量饮酒的临床特点及预后的研究中发现,酗酒者在 3 个月时预后不良的可能性更大(OR 2.31,95%CI 1.01~5.25),出院后戒酒的可能性较小(OR 0.36,95%CI 0.19~0.66),复发性脑梗死的风险更高(OR 2.79,95%CI 1.14~6.84)<sup>[5]</sup>。同时,不健康的生活方式,如暴饮暴食,不规律的服药、缺乏体育运动,抑郁、记忆力下降均可增加脑卒中复发的风险。

## 2.3 临床合并症因素

### 2.3.1 呼吸系统疾病

慢性阻塞性肺病是中风的独立危险因素。卒中的风险显著增加,尤其是在慢性阻塞性肺疾病急性加重期间。此外,COPD 与卒中患者短期死亡的相关性不显著,而与长期预后的致命事件相关性更大。阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是脑梗死的独立危险因素,国内一项综述显示,存在阻塞性睡眠呼吸暂停的患者中,没有接受持续气道正压通气治疗或不能耐受的人群中发生复发性卒中的风险增加了近 3 倍<sup>[6]</sup>,同时,天津医科大学睡眠研究团队也发现,许多中风患者可并发睡眠呼吸暂停综合征 (SAS),未经任何干预的 SAS 患者的卒中复发率相对较高。

### 2.3.2 循环系统疾病

在循环系统方面,多项研究证明,高血压为中风及其复发的首要危险因素,脑卒中患者超过 80% 多合并高血压,随访 5 年内,接近一半的患者出现卒中复发及不同程度的神经功能缺损。缺血性脑卒中后较低的血压也会引起卒中复发和认知功能的下降,表明血压与卒中复发风险不成线性的正相关,而近似与 J 曲线,因此,对于高血压合并脑卒中的患者推荐收缩压降至  $< 130$  mmHg,舒张压降至  $< 80$  mmHg,对于急性期低灌注导致的卒中或短暂性脑缺血发作,不应过度降低血压,应保持相对较高的脑灌注压。在恢复期,保持血压波动在一定范围内,同时注意患者的耐受程度。心源性栓塞约占全球缺血性卒中的 25%,在复发性脑卒中患者中约 12.8%,患有心房颤动,心源性栓塞性卒中后的治疗可以根据潜在的心源栓塞原因进行个体化治疗,以最大限度地降低复发性脑缺血事件的风险。除此之外,卵圆孔封堵术后的残余分流也会导致缺血性卒中的发生及复发,在既往有脑缺血病史的患者中,心力衰竭会使复发性卒中风险持续增加两倍,积极控制心衰可使复发风险降低,使患者获益。

### 2.3.3 动脉粥样硬化和颅内外血管狭窄

在一项国外的回顾性研究中发现大动脉粥样硬化 (LAA) 和小血管闭塞 (SAA) 患者在复发性卒中中占大多数 (分别为 48% 和 40%),其中 LAA 的复发率更高 (13.5%)。同时发生颅内和颅外动脉粥样硬化性狭窄与 1 年复发性卒中或复合血管事件的可能性较。一项使用头颈部联合高分辨率血管壁成像 (HR-VWI) 的前瞻性研究发现,共存的颅内 T1 加权脂肪抑制图像 (HST1) 和颅外颈动脉粥样硬化是中风

复发的独立预测因子<sup>[7]</sup>。

### 2.3.4 内分泌系统疾病

已发现糖尿病 (DM) 患者患中风的风险增加,脑卒中患者中有大约 35% 的患者患有糖尿病,同时也是脑卒中复发的第二大危险因素,10.2% 的脑卒中患者复发与血糖较高有关,国外有研究发现,无论卒中类型如何,糖尿病都与院内死亡和并发症、长期死亡率和卒中复发有关。应当个体化控制血糖,过高或过低的血糖对于患者并没有获益,过低的血糖会加重脑水肿,推荐脑梗死患者随机血糖 7.8~10.0 mmol/L<sup>[8]</sup>。高脂血症也是脑卒中及卒中复发的重要危险因素,研究表明,与 10 年前相比,尽管他汀类药物的依从性大幅度提高,但低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 依然是卒中复发独立的危险因素<sup>[9]</sup>,多项研究指出,强化他汀可以降低卒中的复发风险,还具有神经保护等多效性<sup>[10]</sup>,这提示我们未来对于传统危险因素,尤其是 LDL-C 水平的达标和强化控制,是未来缺血性卒中二级预防防控的重中之重。也有研究发现,甲状腺功能亢进也可导致卒中反复发作,可能机制为甲亢导致的自身免疫功能紊乱,引发颅内血管炎症所致<sup>[11]</sup>。而积极治疗甲状腺功能亢进症可预防卒中复发且一定程度上可缓解患者的神经功能缺损症状。

### 2.3.5 免疫系统疾病

原发性干燥综合征 (pSS) 可累及神经系统,其发病机制主要为血管炎,可引起反复卒中。抗磷脂综合征 (APS) 可导致青年脑卒中,但研究发现 APS 不是成人复发性卒中的独立预测因子,应该考虑进一步设计良好的前瞻性试验来证实这些发现<sup>[12]</sup>。原发性系统性血管炎 (PSV) 患者的脑血管可能受累,有研究表明,原发性系统性血管炎 (PSV) 患者复发性脑血管病的累积发生率为 11.9%<sup>[13]</sup>。

### 2.3.6 泌尿系统疾病

有研究表明,慢性肾病 (Chronic kidney disease CKD) 和终末期肾病均与卒中风险显著增加相关。肾小球滤过率 (Glomerular filtration rate, GFR) 降低和蛋白尿的增加会使卒中风险显著提高。UEKI 等研究者通过对 12576 名缺血性卒中患者在卒中发作后进行前瞻性随访发现,估算肾小球滤过率和蛋白尿均与卒中复发和死亡风险增加独立相关<sup>[14]</sup>。

## 2.4 基因和遗传因素

除传统可干预的复发因素外,有研究证明,遗传危险因素的累积效应与缺血性卒中的复发有关。如联合因子 (V

Leiden) FVL/MTHFR (亚甲基四氢叶酸还原酶) 基因型联合增加了第二次脑缺血发作的风险<sup>[15]</sup>。Ruixia Zhu 等人研究发现长链非编码 RNA (lncRNA) 的一个亚型 MEG3 rs4081134 可以作为缺血性卒中复发的有用生物标志物和潜在治疗靶点。但需要更多的研究来验证结果并探索潜在的分子机制<sup>[16]</sup>，Zhizhong Zhang 等人研究发现一类小的非编码 RNA 中 miR-618 SNP rs2682818 可能在脑梗死的复发中既有重要意义<sup>[17]</sup>。目前关于遗传因素对脑卒中复发的影响研究只是冰山一角，需要更多研究进一步验证。

### 3. 总结与展望

综上所述，复发性脑卒中中的危险因素很多，有不可干预和可干预因素，对于可干预因素，我们可借助实验室检查、影像学检查、复发风险评估量表等定期评估患者复发风险，近年来，随着人工智能的不断发展，有研究通过复发风险预测模型进行评估，但其特异度和灵敏度有待进一步验证，因此我们可以进一步结合各种工具全面的了解脑卒中复发的风险，使人们更加深入的认识卒中复发的危害，主动管理可控风险，最大限度的减少卒中的复发。

### 参考文献：

- [1]Kisa A , Kisa S , Collaborators G S .Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990 - 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J].The Lancet Neurology, 2021;26.DOI:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [2]Juli C , Heryaman H , Arnengsih, et al. The number of risk factors increases the recurrence events in ischemic stroke[J].European journal of medical research, 2022, 27(1):138. DOI:10.1186/s40001-022-00768-y.
- [3]Rissanen I, Basten M, Exalto L G, et al. Sex differences in modifiable risk factors for stroke incidence and recurrence: the UCC-SMART study[J]. Journal of neurology, 2024, 271(6): 3347-3358.
- [4]Dai X, Gil G F, Reitsma M B, et al. Health effects associated with smoking: a Burden of Proof study[J]. Nature medicine, 2022, 28(10): 2045-2055.
- [5]Liao J , Li X , Wang L , et al. Clinical characteristics of heavy alcohol consumption in young and middle-aged acute cerebral infarction: A 12-month follow-up study[J].Heliyon, 2024, 10(9).DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e30416.
- [6]Singhal A B, Silverman S B, Romero J M, et al. Case 6-2023: a 68-year-old man with recurrent strokes[J]. New England Journal of Medicine, 2023, 388(8): 747-757.
- [7]Wu G, Zhu C, Wang H, et al. Co-existing intracranial and extracranial carotid atherosclerosis predicts large-artery atherosclerosis stroke recurrence: a single-center prospective study utilizing combined head-and-neck vessel wall imaging[J]. European radiology, 2023, 33(10): 6970-6980.
- [8]廖宗峰, 易巧利, 毛李烨, 等. 缺血性脑卒中患者高血糖管理的最佳证据总结 [J]. 中华急危重症护理杂志, 2023, 4(02): 172-178.
- [9]Beltran Romero L M, Vallejo-Vaz A J, Muniz Grijalvo O. Cerebrovascular disease and statins[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021, 8: 778740.
- [10]Kleindorfer D O, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021.
- [11]杨红彦, 张颖, 陈盼盼, 等. 青年甲状腺功能亢进症并发反复脑梗死一例报道及文献复习 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(15): 1967-1971+1983.
- [12]Kim Y , Kim S Y .Antiphospholipid Antibody and Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis (vol 51, pg 3728, 2020)[J].Stroke: A Journal of Cerebral Circulation, 2021(2):52.
- [13]Ruth G , Monica S , Cristina P , et al. Stroke frequency, associated factors, and clinical features in primary systemic vasculitis: a multicentric observational study[J].Journal of neurology, 2024(6):271.DOI:10.1007/s00415-024-12251-1.
- [14]Ueki K , Matsuo R , Kuwashiro T , et al. Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate and Proteinuria and Long-Term Outcomes After Ischemic Stroke: A Longitudinal Observational Cohort Study[J].Stroke, 2023, 54:1268 - 1277. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.040958.
- [15]M`Barek L , Sakka S , Megdiche F , et al. Traditional risk factors and combined genetic markers of recurrent ischemic stroke in adults: Reply to comment from Wilson et al.[J].Journal

of thrombosis and haemostasis: JTH, 2022(1):20.DOI:10.1111/jth.15571.

[16]Zhu R , Xiao T , Wang Q ,et al.Genetic polymorphisms in lncRNAs predict recurrence of ischemic stroke[J].Metabolic Brain Disease, 2021.DOI:10.1007/s11011-021-00725-4.

[17]Zhang Z , Xu G , Cai B ,et al.Genetic Variants in MicroRNAs Predict Recurrence of Ischemic Stroke[J].Molecular Neurobiology, 2017, 54(4):1-5.DOI:10.1007/s12035-016-9865-7.