

· 综 述 ·

影响缺血性脑卒中发病相关因素的研究进展

李泽源¹,王科冉²,王琼³,林润⁴,王天龙⁴

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特, 010059; 2. 内蒙古自治区人民医院 药学处;
3. 内蒙古医科大学 护理学院; 4. 内蒙古医科大学附属医院 药剂部)

摘要: 脑血管相关疾病已经成为威胁人类生命的主要疾病。缺血性脑卒中占脑卒中患者的绝大多数, 严重影响人类的生活质量, 并对社会医疗及经济造成巨大负担。为有效降低IS发病率, 尽早开始脑血管疾病的预防工作, 本文从影响缺血性脑卒中发病的代谢因素、行为因素、心理因素及环境因素等方面作一综述。

关键词: 缺血性脑卒中; 影响因素; 机制; 相关性

中图分类号: R74

文献标识码: A

文章编号: 1673-9388(2020)04-0322-05

RESEARCH PROGRESS ON RELATED FACTORS AFFECTING
THE INCIDENCE OF ISCHEMIC STROKE

LI Ze-yuan, WANG Ke-ran, WANG Qiong, et al.

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: Cerebrovascular diseases have become a major disease threatening human life. Ischemic stroke (IS) accounts for the vast majority of stroke patients, which seriously affects the quality of human life and imposes a huge burden on social medical care and the economy. In order to effectively reduce the incidence of ischemic stroke and start the prevention of cerebrovascular diseases as early as possible, this article reviews the metabolic factors, behavioral factors, psychological factors and environmental factors that affect the incidence of IS.

Key words: ischemic stroke; influence factor; mechanism; correlation

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是一种急性脑血管疾病,是由于大脑血管突然破裂或者由于血管堵塞导致血液无法流入大脑而导致脑组织损伤的疾病^[1]。2019年,《Lancet Neurology》在全球疾病负担研究中发表了关于脑卒中的分析数据:在2016年,脑卒中是第二大疾病死亡原因,仅次于缺血性心脏病。脑卒中的年龄标化发病率最高在东亚最

高,尤其是在中国(354/10万人年)^[2]。脑卒中有高死亡率和致残率的特点,调查显示,在我国脑卒中位于成年人疾病死亡率的首位,同时也是致残的首位病因^[1]。目前对于脑卒中的治疗仍缺乏有效手段,且关于脑卒中的发病机制研究尚未完全明确。因此预防仍是防治工作中的重点,由于在所有脑卒中的患病人数中,84.4%为IS,本文将从影响IS

收稿日期: 2019-03-21; 修回日期: 2020-07-04

基金项目: 国家自然科学基金[YKD2018KJBW(LH)0026]

作者简介: 李泽源(1994-),女,内蒙古医科大学2018级在读研究生。

通信作者: 刘天龙,副主任药师, E-mail: tianlongliu1984@163.com 内蒙古医科大学附属医院药剂部, 010050

发病的相关因素进行综述。

1 代谢因素

1.1 高血压

在已披露影响脑卒中发病的主要危险因素中,高血压占有重要地位。《中国高血压防治指南2018版》指出,亚洲人群的收缩压每升高10mmHg,其脑卒中发病风险就增加53%^[3]。此外,有研究显示,随着收缩压和舒张压的增加,脑卒中的发病率也随之增加,其中男性的相对风险增加3.1倍,而女性则增加2.9倍^[4]。另一项基于660例IS合并高血压患者的研究,通过评价IS发病前进行高血压治疗对急性IS合并高血压患者功能结局的影响,表明接受高血压治疗的患者疗效要优于未接受治疗的患者,在调整其他因素后,仍显示出病前进行积极的高血压治疗与良好功能预后的可能性增加显著相关^[5]。关于高血压影响IS发病的可能机制,以往主要集中于高血压可能会诱发脑动脉硬化。长期的高血压会引发血管壁损伤随之诱发内皮功能障碍,血管功能的恶性改变会导致动脉管腔狭窄及内膜增厚。而当脑血管管腔狭窄达到一定程度或者发生闭塞时,会引起脑组织供血不足,从而导致IS。但近些年,越来越多的研究着眼于与血压有关的单核苷酸多态性,Zhong等人通过研究300例IS患者和300例对照者,结果显示rs11099098基因型与IS发病风险显著相关^[6]。

1.2 高血糖

高血糖对于IS的影响已得到证实,其不仅是IS发病的独立危险因素,同时对于IS的预后具有重要预测意义,高血糖使脑卒中风险增加2~3倍。血糖升高加重缺血性神经元损伤的机制主要集中于以下几个观点:在缺血性半暗带区,细胞能量交换方式转换为无氧代谢,会产生大量乳酸,从而导致机体严重的乳酸酸中毒。细胞酸中毒可通过增加自由基的产生、扰乱细胞信号转导、激活pH依赖的内切酶等途径来诱发缺血性损伤。与此同时细胞内酸中毒可增强谷氨酸释放,破坏了谷氨酸在脑组织中的动态平衡,进一步导致脑组织损伤^[7]。此外,在急性脑缺血中已经观察到 β 淀粉样前体蛋白(β -APP)水平升高加剧了其神经元、小胶质细胞和内皮的急性缺血性损伤。值得注意的是,胰岛素缺乏也与IS的发病机制有关,高血糖可能增加释放游离脂肪酸,而游离脂肪酸会降低血管反应性^[8]。李政等人通过对336例急性脑梗死(ACI)患者的研究发现,空腹血糖(FBG)和应激性血糖升高率(SIGUT)

在不同患病亚型人群中,均表达出与NIHSS间的显著相关性,在总体ACI及ACI合并糖尿病的两组患病人群中,FBG是独立的影响因素,这提示了FBG和SIGUT指标可以较好的反映ACI的病情严重程度^[9]。另一项临床研究在基于2型糖尿病患者合并IS的前提下发现,急性IS组患者空腹血糖的变异系数水平较对照组升高。这项研究值得引起重视,相较于以往单纯的探究高血糖对于IS发生及发展的影响,它进一步提示了减少血糖波动对于患者延缓疾病进程从而改善预后方面的意义^[10]。

1.3 血脂

IS的主要起病基础是颅内外血管发生动脉粥样硬化,而研究者对于血脂异常可引发动脉粥样硬化的认知已达成广泛一致^[11]。动脉硬化早期阶段,胆固醇等脂质沉积到内皮组织下,出现血栓、纤维组织增生并伴有钙沉积,而后动脉中层的渐进性蜕变及钙化会引发动脉腔狭窄性改变及血管壁增厚变硬^[12]。Akioyamen等人通过针对18388名参与者的研究指出,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)4.9mmol/L(190mg/dL)与IS风险增加相关^[13]。一项临床研究也指出,通过对比健康人群与IS患者的相关血清学指标,校正影响因素后,小而密低密度脂蛋白胆固醇(sd LDL-C)仍具相关性(相关系数为0.415),同时提示了sd LDL水平的升高对于预测IS的发生具有独特意义^[14]。在另一项基于亚洲人群的研究中,血清总胆固醇(TC)高(≥ 6.21 mmol/L)的男性患IS的风险比TC水平最低(< 4.65 mmol/L)的男性高1.7倍^[15]。

1.4 体重指数(BMI)

生活水平的改变影响着人类饮食结构的改变,肥胖已经成为近些年影响全人类心脑血管健康的一大重要因素。随着IS发病人群的逐渐低龄化,年轻人患IS的风险在逐渐攀升。一项以儿童为基础的队列研究显示,在长达26.4年的中位随访时间里,通过监测儿童BMI、BMI的变化以及出生时的体重,Gj-rde等人认为,儿童期BMI水平高于平均值的参与者与早期成人(年龄 ≤ 55 岁)IS呈正相关;在儿童期BMI水平增加的参与者也显示出了与早期成人IS的相关性^[16]。Kroll等人平均11.7年的随访时间里,通过对130万名女性的临床数据进行分析,结果显示,BMI每增加5kg/m²,IS的相对风险为1.23,对潜在混杂因素进行校正后的相对风险为1.21(1.18~1.23),表明BMI水平升高会增加IS的患病风险^[17]。

1.5 肾功能不全

近些年,肾功能不全已成为公认的脑血管病变的主要危险因素之一。肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)是评估肾脏功能好坏的重要参数之一,且由于GFR的变化早于肾功能损害的临床表现,因此尽早评估GFR对患者有更大的预防意义。有研究指出,IS患者的GFR水平与健康对照组的差异具有统计学意义,且多因素Logistic回归分析显示,GFR水平下降可作为急性IS的独立危险因素^[18]。这可能是由于肾脏与脑组织具有相似的血流动力学特点,且肾脏疾病与脑血管疾病的危险因素大体一致;其次,GFR的下降通常伴随着糖脂的异常代谢,氧化应激水平升高,血栓形成,炎症反应,血压升高以及内皮功能改变,这些因素均是影响动脉粥样硬化形成与发展的重要因素^[19]。刘东玲等人根据肾小球滤过率水平将338例IS患者进行分组以评估患者脑血管病变情况,统计分析显示,GFR低水平组动脉狭窄程度较GFR中高水平组严重,且GFR中水平组动脉狭窄程度较GFR高水平组严重;此外,低GFR组在病死率、神经功能恶化率、不良转归率等方面的表现较GFR中高组差,且中GFR组的表现较高GFR组差^[20]。除此之外,蛋白尿作为慢性肾病的典型临床表现,近些年与IS的相关性逐步得到共识。一项针对慢性肾脏疾病患者的研究通过评估参与者的血清肌酐及蛋白尿水平,结果指出,蛋白尿可增加患者发生IS事件的风险^[21]。

2 行为因素

2.1 吸烟

研究指出,长期吸烟影响血管及血液系统,烟草中的化学物质可通过多种途径促进动脉粥样硬化,如炎症反应、氧化应激、血栓形成、血脂异常以及血管功能障碍等^[22]。无论是主动吸烟还是被动摄入,吸烟均与动脉粥样硬化的形成显著相关^[23]。根据研究,血清总胆固醇及同型半胱氨酸水平的异常与吸烟相关,其异常程度与吸烟量及吸烟年限呈正相关^[24],同时还发现吸烟可改变体内某些脂质的水平,如降低高密度脂蛋白水平、提高低密度脂蛋白及甘油三酯水平。此外,吸烟易导致高血压的发生。尼古丁通过增强交感神经张力提高机体心率及血压;还可增加体内血脑屏障的通透性,从而诱发脑血管内皮细胞功能障碍^[25]。一项基于4480名参与者的研究显示,吸烟者血压(无论是收缩压还是舒张压)显著高于不吸烟者,同时吸烟量与参与者的血压情况有显著的相关关系。在校正了相

关混杂因素后,吸烟与血压的关系也十分显著。

2.2 饮酒

饮酒与IS的关联存在广泛争议。饮酒会干扰同型半胱氨酸(Hcy)的代谢使Hcy水平升高。而Hcy是IS患者颈动脉粥样硬化斑块形成的已知危险。另一方面,酒精可影响体内肾上腺素、肾素、血管加压素等的水平,致使血压升高;还可影响血脂变化,从而诱发动脉粥样硬化。此外,酒精在体内的中间代谢物乙醛可损伤血管内皮功能。但目前有研究指出,每天少量饮酒(30~40g)可降低IS的风险。一项关于日本卒中患者饮酒与IS严重程度的研究同样证实了这一点。但值得注意的是,大量饮酒可使IS风险增加。有研究者发现少量饮酒对于IS患者的血脂水平无明显影响,而大量饮酒可增加IS患者血清甘油三酯(TG)、TC及LDL-C水平。

2.3 不良饮食

饮食习惯与许多慢性疾病存在相关性。以往的研究局限于单一食物,随着研究的深入,近些年的研究则集中于探讨膳食结构与卒中风险的关联性。Fung等人发现,中年女性坚持(dietary approaches to stop hypertension,DASH)饮食方式,即摄入足够的水果、蔬菜以及低脂乳制品减少动物性油脂的摄入,可有效降低IS风险。一项基于中国人群的研究分析,食用植物蛋白可以降低IS的风险。在一项探究多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA)摄入量与IS风险的临床研究发现,饮食结构中的PUFA摄入量可能会影响氧化应激反应及某些血液代谢指标,增加日常PUFA的摄入量可降低IS风险。

2.4 体力活动

体力活动作为心脑血管疾病的重要预防措施,其优势已被逐步证实。适当规律的运动能够改善血管弹性,促进血液系统的全身循环,增强心脏功能。一项关于体力活动与IS风险的相关性研究表示,从事积极体力活动的参与者发生IS的危险是没有积极体力活动居民的0.042倍,这意味着适当积极的体力活动可减少IS的发生风险。在一项基于日本公共卫生中心的前瞻性研究中也观察到了同样的结果。而在另一项关于IS诱因的研究中发现,在IS发病前进行重体力活动的OR值高达10.7,这可能是由于重体力活动促使交感神经兴奋性增高,随之心率、血压升高,与此同时血管张力及血流动力学发生改变,最终诱发IS。

3 心理因素

随着近些年医学模式的转变,越来越多的研究者注意到了心理因素在预防IS方面的潜在作用。心理状况包含多个层面,如抑郁症状、焦虑症状、心理压力、心理应激、孤独感等。一项前瞻性的meta分析显示,在校正潜在的混杂因素后,抑郁与IS的发生风险呈显著正相关。另一项包含46项队列研究的结果显示,焦虑与卒中风险的显著增加相关。Booth等人进行的研究表明,感知心理社会压力可增加总IS的发生风险同时,性别差异显示,女性发生卒中的风险较男性。虽然暴露于积极或消极的情绪环境下会产生相同的机体应激反应,但上述证据均提示,在消极情绪下IS的发生风险更高。这与在369例患者中观察到的结果一致,暴露于负面情绪中的OR值为4.9。

4 环境因素

IS的发生发展受多种因素影响,除去传统意义上的危险因素外,有关环境因素与IS发生风险间的相关性已成为新的研究热点。有研究指出,周围空气污染可能损害脑血管的内皮功能,而细颗粒物与颈动脉内膜厚度和脑血管阻力有关。李宁等人采用病例交叉研究方法分析大气污染物对于IS发生风险的影响,单污染物模型结果显示,NO₂及CO浓度对IS的发生有显著影响。在多污染物模型中,PM₁₀、NO₂及CO浓度是影响IS发生的因素,上述结果提示PM₁₀、NO₂浓度是IS发生的危险因素,而CO浓度则是保护因素。另一项基于全国性数据的研究则更具说服力,PM_{2.5}的颗粒物、二氧化硫(SO₂)、二氧化氮(NO₂)和臭氧(O₃)浓度增加10μg/m³,一氧化碳(CO)浓度增加1mg/m³,分别与当日IS住院人数增加0.34%、1.37%、1.82%、0.01%和3.24%有关,表明空气中相关污染物的短暂性增加可能会导致IS发病风险的增加。值得引起重视的是,重金属的暴露会导致机体血脂水平的异常改变,研究指出,高水平的血铅导致血脂异常的风险是低水平组的2.13倍,这可能是由于铅暴露会导致脂质过氧化,氧化应激反应的过度增强会诱导炎症反应。而这些均与动脉粥样硬化及心血管疾病的不良预后有关。

5 小结

目前,IS的发生及发展机制尚未完全明确,但主要集中于血管功能障碍、动脉粥样硬化、血脑屏障、血管结构改变等方面。因此对于IS而言,预防疾病的发生显得尤为重要。高血压、高血糖、高血

脂、吸烟及饮酒等作为IS发生的传统危险因素,其在早期预防中的重要性已得到广泛认可。而膳食结构、BMI水平、体力活动、肾功能、心理因素以及环境因素等作为近些年逐渐兴起的IS影响因素,一方面通过影响传统危险因素进而诱发IS的发生;另一方面在合理的水平范围内可降低IS的发生风险,显示出对自身的保护作用。通过研究影响IS发病的因素,可以不断发现新的可提前防控的因素,及早的进行预防有助于改善脑卒中现状,降低IS的发病率,改善人群生活质量,同时节约医疗资源。

参考文献

- [1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019;34(2):105-119
- [2] GBD 2016 Stroke Collaborators,Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J].Lancet Neurol, 2019;18: 439–458
- [3] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南2018年修订版[J].心脑血管病防治,2019;019(001):1–44
- [4] Cipolla Marilyn J,Liebeskind David S,Chan Siu-Lung,The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation[J].J. Cereb. Blood Flow Metab., 2018;38: 2129–2149
- [5] Cao Qinqin,Zhou Shuyu,Cai Biyang et al. The impacts of pre morbid hypertension treatment on functional outcomes of ischemic stroke.[J].J. Neurol. Sci., 2016;363: 1–4
- [6] Zhong L-L,Ding L-S,He W et al. Systolic hypertension related single nucleotide polymorphism is associated with susceptibility of ischemic stroke.[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017;21: 2901–2906
- [7] Yang Junhua,Vitery Maria Del Carmen,Chen Jianan et al. Glutamate-Releasing SWELL1 Channel in Astrocytes Modulates Synaptic Transmission and Promotes Brain Damage in Stroke.[J].Neuron, 2019;102: 813–827
- [8] Gilmore Rachel M,Stead Latha G,The role of hyperglycemia in acute ischemic stroke.[J].Neurocrit Care, 2006;5: 153–8
- [9] 李政,张佳慧,罗云.脑梗死急性期血糖相关指标与卒中严重程度的相关性[J].中国临床研究,2019;032(005): 620–623
- [10] 陈荣波,李舜贤,郑璇.2型糖尿病患者血糖波动性与初发急性脑梗死的相关性[J].中国实用神经疾病杂志, 2016;19(16):12–14
- [11] 王兵,姜玉章,沈冲,等.血脂与缺血性脑卒中危险因素

(下转第332页)

- Class I, II, and III malocclusions assessed with cone-beam computed tomography[J]. Angle Orthod 2012; 82(1): 67-74
- [10] Ahn HW, Moon SC, Baek SH. Morphologic evaluation of changes in the alveolar bone and roots of the maxillary anterior teeth before and after en masse retraction using cone beam computed tomography. Korean Orthodontic Journal, 2013; 83(2): 212-221
- [11] 陈丽辉, 郭宏铭, 白玉兴, 厉松. 正畸拔牙矫治前后上颌牙槽骨改建的初步研究[J]. 北京口腔医学, 2017; 25(02): 94-97
- [12] 寇玉倩, 栾庆先. CBCT 三维容积重建对诊断骨开裂和骨开窗准确性的初步研究[J]. 北京口腔医学, 2017; 25(06): 343-346
- [13] 徐筱, 徐莉, 江久汇, 吴佳琪, 李小彤, 靖无迪. 锥形束 CT 评判安氏Ⅲ类错上前牙骨开裂与骨开窗的准确性分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2018; 50(01): 104-109
- [14] Sun L, Yuan L, Wang B et al. Changes of alveolar bone dehiscence and fenestration after augmented corticotomy-assisted orthodontic treatment: a CBCT evaluation[J]. Prog Orthod 2019; 20(1): 1-8
- [15] 曹显, 郑欣欣, 金幼虹, 杨健. 正畸治疗策略中牙周支持组织改建的风险考量[J]. 中华口腔医学杂志, 2020; (04): 271-275
- [16] 王兰如. 成人安氏Ⅱ~1分类错不同垂直骨面型切牙及牙槽骨的CBCT研究[D]. 天津医科大学, 2018
- [17] 季海宁, 梁源, 隋珂, 等. 成人骨性Ⅱ类错牙合不同垂直骨面型前牙区牙槽骨形态的CBCT研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2016; 32(02): 268-272
- [18] 陈雪峰, 刘家瑄, 林汤毅. 种植支抗及J钩在Tweed矫正理念中的应用研究进展[J]. 口腔医学, 2015; 35(03): 237-240
- [19] 房兵. 正畸治疗中面部美学缺陷的风险防控[J]. 中华口腔医学杂志, 2019(12): 803-807
- [20] 王文婷, 张翔, 曹军. 垂直骨型对Ⅱ~1类错颌患者面F1/3软组织结构影响的研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2017; 33(01): 83-87
- [21] 刘佳, 王宇光, 李丽洁, 峥嵘. 不同垂直骨面型Ⅱ~1类病人颈部软硬组织形态研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2017; 39(01): 6-10
- [22] Chun-Hsi Chung, Vincent D Mongiovi. Craniofacial growth in untreated skeletal Class I subjects with low, average, and high MP-SN angles: A longitudinal study[J]. American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics, 2003; 124(6): 619-626
- [23] 韦回, 韦佳黛, 邓端耀, 等. 微种植体支抗下成人安氏Ⅱ~1类高角患者后平面的变化研究[J]. 口腔医学研究, 2019; 35(11): 1062-1065

(上接第 325 页)

- 的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013; 015(001): 92-92
- [12] 杨金芝, 孙晓东, 丁芳芳, 等. 脂肪细胞胆固醇稳态与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018; 26(9): 953-960
- [13] Akiyama Leo E, Tu Jack V, Genest Jacques et al. Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Arterial Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis[J]. Angiology, 2019; 70: 726-736
- [14] 刘书平, 郭会艳. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和同型半胱氨酸与脑梗死的相关性分析[J]. 当代医学, 2018; 24(14): 1-3
- [15] Cui Renzhe, Iso Hiroyasu, Yamagishi Kazumasa et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study[J]. Atherosclerosis, 2012; 221: 565-9
- [16] Gjerdene Line K, Gamborg Michael, ngquist Lars et al. Association of Childhood Body Mass Index and Change in Body Mass Index With First Adult Ischemic Stroke[J]. JAMA Neurol, 2017; 74: 1312-1318
- [17] Kroll Mary E, Green Jane, Beral Valerie et al. Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: Prospective study in women and meta-analysis[J]. Neurology, 2016; 87: 1473-1481
- [18] 庄伟端, 杨淑婷. 肾小球滤过率的下降与急性缺血性缺血性脑卒中的相关性研究[C]// 中国脑血管病大会. 2013
- [19] 刘振宝, 赵迎春, 潘晓春, 等. 脑梗死患者肾小球滤过率与颈动脉粥样硬化的相关性研究. 中华老年心脑血管病杂志, 2014; 16: 1133-1136
- [20] 刘东玲, 任玉洁. 肾小球滤过率对缺血性脑卒中患者脑血管病变及生存状况的影响[J]. 中国医学创新, 2017; 426(36): 115-117
- [21] Li Z, Wang A, Cai J et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of ischaemic and intracerebral hemorrhagic stroke: a result from the Kailuan study[J]. Eur. J. Neurol., 2015; 22: 355-60
- [22] 高飞丹, 郭航远. 吸烟与动脉粥样硬化发生、发展的关系研究进展[J]. 浙江医学, 2019; 41(21): 2343-2346
- [23] Sanada S, Nishida M, Ishii K, et al. Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men: 2-year ultrasonographic follow-up[J]. Circulation Journal, 2012; 76(12): 2884-2891
- [24] 张淑玲. 吸烟与血脂检测指标的联系与分析[J]. 河北医学, 2013(04): 160-161
- [25] 薛承景, 殷丽楠, 高锦云, 等. 吸烟对缺血性脑卒中患者执行功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013; 033(019): 4822-4824