

· 学术讨论 ·

2014 年美国心脏协会/美国卒中协会卒中
一级预防指南解读

李迪 王文志

尽管中国人群最新的卒中发病率的研究结果还未面世，但是来自美国的数据显示，目前美国每年大约有 79.5 万人罹患卒中，其中约 61 万人为首次发病，提示卒中中的一级预防尤为重要^[1]。2014 年 10 月美国心脏协会 (AHA) / 美国卒中协会 (ASA) 撰写委员会在 *Stroke* 杂志上发表了新版卒中一级预防指南，对 2010 年 12 月前一版指南公布以后发表的试验结果进行了汇总，对新的试验数据进行了简短综述，对某些指南意见进行了更新，并提供了更新依据^[2]。该指南虽然针对西方人群制定，但对于我国制定相关指南、开展卒中一级预防具有重要的参考价值。

一、新版指南的主要内容与特色

新版指南同时强调了缺血性和出血性卒中的预防，仍沿用前一版指南推荐中证据水平和推荐级别的定义。强调了控制血压、心房颤动管理、饮食及营养、身体活动等在中的一级预防中的重要性。由于绝经后激素疗法和口服避孕药物的应用特定于女性中存在，AHA 已专门发布了女性卒中预防的指南^[3]，因此新版指南中仅对相关的重要推荐有所总结。

二、卒中主要危险因素的分类与控制

与前一版指南相同，新版指南仍按照危险因素修正的可能性 (不可改变、可改变或可能改变) 和证据强度 (证据充足或证据不太充足)，将首次卒中的危险因素和标志物进行了分类。新版指南指出，对于年龄、性别、种族/人种、出生时低体重和家族史等不可干预危险因素，尽管不可改变，但它们却有助于识别卒中风险高的人群。代谢综合征、饮酒、高同型半胱氨酸血症、睡眠呼吸紊乱、高凝状态、炎症和感染、偏头痛、阿司匹林用于卒中一级预防、首发卒中风险评价、药物滥用、脂蛋白升高、急诊室一级预防和改善血管健康预防服务战略等仍被归为证据不太充分或潜在的可干预危险因素，其中偏头痛和阿司匹林用于卒中一级预防 2 项内容出现了新的循证医学证据，指南中相应的推荐意见、级别及证据水平也发生了改动。对各种证据充分的可干预危险因素进行干预是一级预防核心问题，新版指南对高血压、心房颤动、其他心脏病、血脂异常、糖尿病、饮食与营养、缺乏身体活动、吸烟、无症状颈动脉狭窄、肥胖和体脂分布、镰状细胞病等证据

充分的可干预危险因素进行了详细综述，并提出了相应推荐意见。下面就新版指南中主要可干预危险因素的更新要点进行解读，着重分析与前一版指南的不同之处及更新原因。

1. 高血压：新旧 2 版指南均明确指出，抗高血压治疗对缺血性和出血性卒中一级预防的益处非常明确。新版指南建议伴或不伴糖尿病或肾病的高血压患者血压治疗目标值均是 $<140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa; I 级推荐, A 级证据)，而前一版指南中建议伴糖尿病或肾病的高血压患者血压治疗目标值是 $<130/80$ mmHg。这一变更主要源于“控制糖尿病患者心血管疾病风险行动” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD) 研究，其研究目的是评估强化降压治疗是否可以降低糖尿病患者心血管事件概率，结果显示强化降压 (收缩压 <120 mmHg) 较标准降压 (<140 mmHg) 降低卒中风险更加有效 [$HR = 0.59$, $95\% CI$ $0.39 \sim 0.89$, $P = 0.01$]，卒中是次要结局指标，但强化降压对主要结局指标 (复合结局：非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心血管死亡事件) 无效 ($HR = 0.88$, $95\% CI$ $0.73 \sim 1.06$, $P = 0.20$)，且强化降压不良反应的发生率显著高于标准降压 (分别为 3.3% 、 1.3% , $P < 0.001$)^[4]。新版指南还新增两项推荐，第 1 项是建议进行血压的自我测量和自我监测，从而改善血压的控制 (I 级推荐, A 级证据)。其源于一项包含 52 个研究的荟萃分析，结果显示随访 1 年时自我监测血压与常规护理相比可降低血压，额外支持 (包括行为干预、护士或药剂师协助疾病管理等诸多措施) 会进一步强化血压下降效应^[5]；第 2 项新增推荐是对降低卒中风险来说，成功降低血压比选择特定药物更重要，并且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)。

2. 心房颤动：新版指南中心房颤动管理的改动较大，主要体现在更新了心房颤动卒中风险分层量表和推荐了 3 种新型口服抗凝药。新版指南建议使用纳入更多危险因素的 CHA₂DS₂-VASc 量表取代前一版指南推荐的 CHADS₂ 量表进行心房颤动的卒中风险分层，这一变更主要源于丹麦的一项大型队列研究，其研究目的是评估 CHADS₂ 评分 0、1 或者 0~1 分者改用 CHA₂DS₂-VASc 评分后的栓塞事件率，结果显示 CHADS₂ 评分 0~1 分者卒中/动脉栓塞率为 3.49 (每 100 人年)，而改用 CHA₂DS₂-VASc 评分重新对这些人群评估后出现 0、1、2、3、4 分 5 种情况，分别对应的卒中/动脉栓塞率为 0.84、1.79、3.67、5.75、8.18 (每 100 人年)。与 CHADS₂ 评分 0 分者相比，CHA₂DS₂-VASc 评分 0 分者才是真正低危人群 [随访 1 年卒中/动脉栓塞率为 0.84 (每 100

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.025

作者单位：100050 北京市神经外科研究所；首都医科大学附属北京天坛医院；临床流行病学北京市重点实验室

通信作者：王文志, Email: qgnfbwwz@163.com

人年),随访 12 年为 0.76 (每 100 人年)],这项研究显示 CHA₂DS₂-VASc 评分有助于识别真正低危人群^[6]。另一项更新是新版指南全面推荐了 3 种新型口服抗凝药,其基于 RE-LY 研究^[7]、ROCKET AF 研究^[8]、ARISTOTLE 研究^[9] 分别证实了达比加群、利伐沙班及阿哌沙班 3 种新型口服抗凝药的有效性及安全性。基于以上循证证据,新版指南新增推荐如下:瓣膜性心房颤动中高危(CHA₂DS₂-VASc 评分≥2)且出血性并发症风险较低的患者,推荐长期口服华法林抗凝治疗[国际标准化比值(INR)目标值范围 2~3;I 级推荐,A 级证据];非瓣膜性心房颤动、CHA₂DS₂-VASc 评分≥2 且出血性并发症风险较低的患者,推荐口服抗凝药物治疗(I 级推荐)。选择包括华法林(INR 目标范围 2~3;A 级证据)、达比加群、利伐沙班及阿哌沙班(B 级证据);非瓣膜性心房颤动、CHA₂DS₂-VASc 评分=1 且出血性并发症风险较低的患者,可以考虑进行抗凝或阿司匹林治疗(II b 级推荐,C 级证据);非瓣膜性心房颤动、CHA₂DS₂-VASc 评分为 0 的患者,无需抗栓治疗(II a 级推荐,B 级证据)。

3. 其他心脏病:除心房颤动外,与卒中风险升高相关心脏病包括急性心肌梗死、缺血性和非缺血性心肌病、瓣膜性心脏病、卵圆孔未闭与房间隔动脉瘤、心脏肿瘤及主动脉粥样硬化。与前一版指南相比,新版指南更新改动很大,几乎涵盖了上述所有疾病。新版指南推荐原则:建议不同心脏病应遵循各自最新的 ACC/AHA 管理指南意见以减少首发卒中风险。如新版指南仍建议对急性 ST 段抬高型心肌梗死及无症状左心室附壁血栓患者进行维生素 K 拮抗剂治疗(II a 类推荐),但证据级别由前一版指南中的 A 级下调至 C 级,这一变更源于 2013 年 ACC/AHA 颁布的 ST 段抬高性心肌梗死管理指南,其中收录了 1 篇包含 14 项急性冠状动脉综合征研究的荟萃分析,结果显示阿司匹林联合华法林比单独应用阿司匹林更能降低死亡、非致死性心肌梗死与非致死性血栓栓塞性卒中风险,但大出血风险却加倍^[10]。

4. 血脂异常:与前一版指南相比,新版指南最大的变更是强调他汀类药物的使用应当遵循“2013 年 ACC/AHA 成人治疗血脂降低动脉粥样硬化性心血管疾病风险指南”(I 级推荐,A 级证据),其要求一级预防时使用汇总队列风险评估公式以全面评估动脉粥样硬化性心血管疾病的 10 年风险,并依据评估的风险,确定使用他汀类药物的治疗强度。鉴于以往涉及一级和二级预防的临床试验均未探索低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的治疗目标,该指南未设立降低 LDL-C 和非高密度脂蛋白胆固醇的治疗目标,而是强调对最有可能获益的人群[≤75 岁的动脉粥样硬化性心血管疾病患者、LDL-C≥4.94 mmol/L(190 mg/dl)、40~75 岁的糖尿病和非糖尿病但 10 年心血管事件风险≥7.5%]使用高强度他汀类药物进行治疗以减少心血管事件。对缺乏他汀类药物治疗研究证据的人群,应权衡他汀类药物的疗效、不良反应、药物之间的相互作用和患者接受治疗的意愿采取适当治疗措施^[11]。

5. 糖尿病:新版指南删除了前一版指南中“患有糖尿病

的成年人用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗高血压是有效的”这一建议,原因是 2014 年由美国联合委员会颁布的高血压管理指南第 8 次报告中,专家组认为并无可靠证据支持此类药物在改善糖尿病患者心血管预后方面显著优于其他种类药物。同时,该指南建议噻嗪类利尿剂、ACEI、ARB 或钙离子拮抗剂均可以用于糖尿病患者降压治疗的首选^[12]。

6. 饮食与营养:与前一版指南相比,新版指南新增推荐“富含坚果的地中海饮食可能降低卒中风险(II a 级推荐,B 级证据)”。这一更新源于地中海饮食研究(评估地中海饮食与动脉粥样硬化性心血管疾病之间的关系),结果显示在心血管疾病高危人群中,两种分别补充特级初榨橄榄油、混合坚果的地中海饮食可以减少包括心肌梗死、卒中或死于心血管疾病的主要结局事件^[13]。

7. 身体活动:缺乏身体活动与多种不利于健康的因素相关,包括增加总死亡率、心血管死亡率、心血管发病率和卒中风险。新版指南推荐“健康成人每周应至少进行 3~4 次,每次至少 40 min 中到高强度有氧运动(I 级推荐,B 级证据)”,这一建议与前一版指南相比略有不同,而与 2013 年 AHA/ACC 颁布的为减少心血管风险的生活方式管理指南一致^[14]。

8. 偏头痛:多项荟萃分析结果显示偏头痛增加缺血性卒中风险,尤其是那些有先兆性偏头痛的年轻女性,吸烟以及口服避孕药会进一步增加风险。女性健康研究(Women's Health Study, WHS)提示在先兆性偏头痛患者中,高频率的偏头痛(大于每周 1 次)与缺血性卒中存在相关性(HR=4.25, 95% CI 1.36~13.29),而低频率则没有。STARFlex 封堵术治疗卵圆孔未闭导致的难治性偏头痛(MIST)研究结果显示封堵术并未终止偏头痛发作(手术组 3/74、对照组 3/73, P=0.51)^[15]。基于以上循证证据,新版指南新增推荐如下:对于女性先兆性偏头痛患者,强烈建议戒烟(I 级推荐,B 级证据);先兆性偏头痛的女性应该考虑使用口服避孕药(尤其是包含雌激素类的)的替代品(II b 级推荐,B 级证据);不建议在偏头痛人群中使用卵圆孔未闭封堵术来预防卒中(III 级推荐,B 级证据)。

9. 阿司匹林用于卒中中的一级预防:关于阿司匹林在卒中一级预防的作用,除了 WHS 研究显示小剂量阿司匹林能使女性的卒中风险降低之外,2008 年公布的日本阿司匹林对糖尿病动脉粥样硬化一级预防研究(JPAD)及预防动脉疾病与糖尿病的进展研究(POPADAD)均显示阿司匹林无益处。自前一版指南推出以后,又有 2 项荟萃分析结果提示,阿司匹林从总体上对于首发卒中预防并无益处^[16-17]。鉴于以上循证证据,新版指南推荐使用汇总队列风险评估公式以评估心血管疾病的 10 年风险,对于高风险的患者(10 年风险>10%),推荐使用阿司匹林预防心血管疾病(包括卒中,但不限于卒中),其收益远超过治疗相关的风险(II a 级推荐,A 级证据)。

10. 其他:与前一版指南相比,新版指南中关于吸烟、无

症状颈动脉狭窄、肥胖和体脂分布、镰状细胞病等可干预因素的推荐意见、级别及证据水平改动很少。其中在无临床症状颈动脉狭窄一节中,新版指南仍沿用无症状性颈动脉粥样硬化研究(ACAS)、无症状颈动脉外科手术试验(ACST)、内膜切除术高危患者保护性支架置入和血管成形术(SAPPHIRE)及颈动脉内膜切除术或支架术血运重建研究(CREST)结果,并没有新的循证证据被纳入,然而新版指南强调最佳的药物治疗可能会消除颈动脉重建的需要,因此颈动脉内膜剥脱术的推荐级别由Ⅰ类下调至Ⅱa类。此外,新旧版指南均不推荐在低危人群中筛查无症状颈动脉狭窄(Ⅲ级推荐;B级证据)。

三、结语

新版指南对卒中一级预防的建议是建立在全面收集和分析现有研究证据的基础上,具有较高的权威性,在一级预防中具有重要指导意义。新版指南特别强调循证医学指南介绍的知识只有在转变为临床实践后才能真正发挥其作用,而大量证据表明一级预防在实践中还远远不够。为了更有效地推动卒中一级预防,新版指南建议建立一种预防性卫生服务体系,在有卒中风险的患者中全面识别和治疗危险因素,鼓励和帮助医务人员启动一级预防措施,并建立支持手段来提高整体人群、患者和医务人员对卒中一级预防的依从性。

尽管国外大量研究资料为我们提供了具有重要参考价值的信息,但考虑到西方人群与中国人群在种族、生活习惯、身体条件、对健康认识理念等诸多方面存在较大差异,盲目照搬美国指南显然不可取。近期,2015年中国脑血管病一级预防指南已经出台^[18],其在高血压、糖尿病、心脏病、血脂异常、饮食和营养以及阿司匹林使用等诸多方面都有自己的见解,比如为降脂治疗设立合理的LDL-C靶目标,制定更符合国人饮食习惯的饮食和营养方案,为阿司匹林在卒中一级预防中的应用设立特定高危人群等。当然,我们也应清醒地认识到,无论是新版美国指南或中国指南,其采纳的循证医学证据大多来自国外研究,这就意味着需要更多的来自中国人群的研究证据对这些推荐意见进行验证和调整,例如目前国内的动脉粥样硬化性心血管疾病风险评估系统尚未健全,可以研发与新版美国指南中类似的汇总队列风险评估公式,以进行国人的10年或终身心血管风险的评估。

参 考 文 献

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129(3): e28-292.
- [2] Meschia JF, Bushnell C, Boden AB, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3754-3832.
- [3] 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.
- [4] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects

of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1575-1585.

- [5] Wald DS, Wald NJ. Implementation of a simple age-based strategy in the prevention of cardiovascular disease: the Polypill approach[J]. J Eval Clin Pract, 2012, 18(3): 612-615.
- [6] Olesen JB, Torp PC, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study [J]. Thromb Haemost, 2012, 107(6): 1172-1179.
- [7] Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial[J]. Circulation, 2012, 125(5): 669-676.
- [8] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891.
- [9] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 981-992.
- [10] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 485-510.
- [11] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2014, 129 Suppl 2: S1-45.
- [12] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. JAMA, 2014, 311(5): 507-520.
- [13] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet [J]. N Engl J Med, 2013, 368(14): 1279-1290.
- [14] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2014, 129 Suppl 2: S76-99.
- [15] Dowson A, Mullen M, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) Trial: a prospective, multicenter, double-blinded, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache [J]. Circulation, 2008, 117(11): 1397-1404.
- [16] Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin [J]. Am J Cardiol, 2011, 107(12): 1796-1801.
- [17] Raju N, Sobieraj TM, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease [J]. Am J Cardiol, 2011, 124(7): 621-629.
- [18] 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. 中国脑血管病一级预防指南 2015. 中华神经科杂志, 2015, 48(8): 629-643.

(收稿日期:2015-05-05)

(本文编辑:郑晴)