

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.046

缺血性脑卒中二级预防研究进展*

范宇威 代大伟 吴珊珊 高 静 穆卫卫 张黎明[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:脑卒中是一种危害人类健康的全球性问题。缺血性脑卒中复发是此类疾病患者面临的最严重问题之一,而且复发后会进一步加重患者功能障碍,甚至导致死亡。二级预防的主要目的是阻止短暂性脑缺血发作后发生的脑卒中或首次脑卒中后再发的脑卒中。所以,首次卒中后尽早开展二级预防显得尤为重要。下面,我们就有关缺血性脑卒中二级预防的控制危险因素、抗栓治疗、手术治疗、及生活习惯改变等方面,将近年来研究的新进展进行总结。

关键词:脑卒中;短暂性脑缺血发作;二级预防;危险因素

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2382-04

Research Progress on Secondary Prevention of Ischemic Stroke*

FAN Yu-wei, DAI Da-wei, WU Shan-shan, GAO Jing, MU Wei-wei, ZHANG Li-ming[△]

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Stroke is a global issue that does harm to people's health. Recurrence of ischemic stroke is one of the most serious problems for the patients who were attacked by this kind of disease, and will further aggravate the patients' dysfunction, even to death. Secondary prevention aims at preventing a stroke after a transient ischaemic attack (TIA) or a recurrent stroke after a first stroke. So it is particularly important to develop the secondary prevention after the first stroke as soon as possible. we will summarize the research progress on secondary prevention of ischemic stroke over the years such as controlling the risk factors, antithrombotic therapy, surgery treatment, lifestyle changes and so on.

Key words: Stroke; TIA; Secondary prevention; Risk factor

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)12-2382-04

前言

脑卒中具有高患病率、高死亡率、高致残率和高复发率的特点。目前,脑血管病已经成为我国城市及农村人口致残和死亡原因的第一位,且发病率有逐年增多的趋势。我国现存脑血管病患者达 700 多万人,其中,70%为缺血性脑卒中。大约 80%-85%的患者在第一次缺血性卒中后存活^[1,2],但存活的患者中约有 75%不同程度的丧失劳动能力,40%的患者遗留重度残疾,严重影响患者的生存质量,给家庭和社会带来了沉重的经济负担。在发病最初的几周,脑卒中复发的风险最高,随着时间的推移风险逐渐降低^[3-5]。复发的风险取决于伴随的血管疾病和血管危险因素^[6-8]。因此,对缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作迅速进行评估,开始二级预防十分重要。

1 控制危险因素

1.1 高血压

高血压病是缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作的重要危险因素,无论收缩压还是舒张压的升高均与缺血性脑卒中的发生关系密切^[9]。在缺血性脑卒中的二级预防中,降压无疑是有效和重要的,而且已经证实高血压患者收缩压每降低 10 mmHg,

脑卒中风险降低 40%^[10]。有研究显示,降压药物治疗使脑卒中风险降低 24%,使非致命性脑卒中的风险降低 21%,所有血管事件的风险降低 21%^[11]。两个缺血性脑卒中二级预防的研究项目 PROGRESS 和 PROfESS 发现,降压在血压正常的人群中脑卒中的复发率并没有显著减少^[12,13]。MOSES 研究共入组 1352 位高血压患者,这些患者在过去两年内均患有一次脑卒中,受试者接受依普沙坦(血管紧张素 II 受体拮抗剂)或尼群地平(钙通道阻滞剂)治疗。结果显示,依普沙坦(血管紧张素 II 受体拮抗剂)能更好地预防脑血管复发事件(相对风险降低了 21%)^[9]。

1.2 血脂异常

大量研究表明,高胆固醇可增加脑卒中复发风险。他汀类药物可以降低胆固醇,减缓动脉粥样硬化进展,降低脑卒中复发风险。他汀类药物还可以降低冠心病患者脑卒中发生率^[14]。SPARCL 试验对不伴冠心病的脑卒中患者进行了研究,共入组 4731 位 TIA 或脑卒中患者,LDL 水平为 100-190 mg/dl。受试者给予辛伐他汀 80 mg/d 或安慰剂,平均 4.9 年后,主要终点事件(卒中)相对减少 16%,绝对减少 2.2%^[15]。缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者应早期给予他汀类药物。卒中或急性冠脉综合征患者突然停用他汀类药物可明显增加发病率和死亡率^[16,17]。因此,急性缺血性事件需持续性他汀类药物治疗。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81271288)

作者简介:范宇威(1986-),女,硕士,医师,主要研究方向:脑梗死二级预防,电话:13936430362, E-mail: 327060688@qq.com

△ 通讯作者:张黎明,男,主任医师,教授, E-mail: 929612271@qq.com

(收稿日期:2014-08-05 接受日期:2014-08-26)

1.3 糖尿病

大约有 33%缺血性脑卒中的患者同时合并糖尿病,糖尿病是脑卒中确定的危险因素^[18]。目前,随机对照研究未能证实格列酮对伴有糖尿病的卒中患者有效^[19]。积极降低血糖水平并不能降低卒中发病风险^[20],甚至有可能增加死亡率^[21]。因此,糖尿病的治疗不应仅局限于药物治疗,还应注重调整饮食、降低体重、经常锻炼等发面。

1.4 同型半胱氨酸

高同型半胱氨酸血症已经被证实和静脉血栓形成、动脉粥样硬化、心肌梗死和脑卒中有关^[22,23]。但 VISP 研究未能证实 B 族维生素和叶酸对于高同型半胱氨酸血症的卒中患者有益^[24]。叶酸和维生素 B 族联合应用可以降低同型半胱氨酸水平^[25]。然而,不确定降低同型半胱氨酸水平后,卒中风险会同时减低。

1.5 潜在的危险因素 - 卵圆孔未闭

卵圆孔未闭在普通人群中的患病率可达 25%,虽然没有证据表明卵圆孔未闭是缺血性脑卒中的独立危险因素,但卵圆孔未闭与不明原因脑卒中还是密切相关的^[26]。不明原因的缺血性脑卒中或全身栓塞性疾病如存在右向左分流,如卵圆孔未闭,应系统查找深静脉血栓。这些患者一旦发现肺动脉栓塞或深静脉血栓,应选择抗凝治疗或卵圆孔闭合术。如没有肺栓塞或深静脉血栓,抗血小板治疗为抗栓首选。而对于无症状的卵圆孔未闭患者,不推荐抗栓治疗^[9]。目前认为经导管卵圆孔未闭封堵术是安全有效的,可减少栓塞事件的发生,但尚缺少足够的证据。

2 抗栓治疗

2.1 抗血小板治疗

抗血小板药物对于短暂性脑缺血发作和缺血性脑卒中二级预防十分有效。许多安慰剂对照试验和 meta 分析也证实了这一观点^[27-29]。CHARISMA 试验针对卒中中的一级及二级预防,比较氯吡格雷联合阿司匹林与阿司匹林单一治疗的效果,结果未证实联合用药更有效,反而增加了出血风险,但是对于有症状的患者,联合用药表现出更有益的趋势^[30,31]。PROFESS 研究显示,氯吡格雷与阿司匹林 + 缓释双嘧达莫复方制剂在缺血性脑卒中二级预防中作用相当,但阿司匹林 + 缓释双嘧达莫复方制剂的主要出血事件(包括颅内出血)风险显著高于氯吡格雷^[32]。

2.2 抗栓治疗

华法林

ESPR II 试验结果表明,华法林在非房颤所致脑卒中的二级预防中不优于阿司匹林,并且大大增加了出血风险。所以,急性期后是否用抗凝剂进行二级预防取决于有无心房纤颤。欧洲一项研究证实房颤患者口服抗凝剂可预防卒中再发^[33]。ACTIVE-W 研究结果显示,华法林组比氯吡格雷联合阿司匹林双抗组的主要终点事件(脑卒中、心肌梗死等)年发生率明显降低,两组大出血的风险相当^[9]。口服华法林应检测 INR,将其控制在 2-3 之间,>3.0 可增加严重出血并发症的风险。目前,口服抗凝剂是房颤患者卒中二级预防最有效的治疗方案。

利伐沙班

华法林的使用减少了房颤患者缺血性脑卒中的发生率,但是需要频繁监测 INR 和调整剂量。利伐沙班,口服 Xa 因子抑制剂,与华法林相比,可以提供一始终如一和可预测的抗凝

作用。在一个双盲试验中,入组 14264 位非瓣膜性房颤患者,他们均有增加的卒中风险,随机分为利伐沙班组(每天 20 mg)或华法林组(不断调整剂量)。结果表明,在房颤患者中,利伐沙班在预防卒中和全身性栓塞方面,作用不差于华法林。两组间在总出血风险方面没有显著差异,但是,颅内出血和致命性出血在利伐沙班组发生的频率更低^[34]。比较而言,华法林的优势在于肯定的二级预防效果,劣势在于较高的出血风险。利伐沙班的优势在于相对低的出血风险和每日口服一次的方便。并且,利伐沙班无需监测 INR,但费用却大大增加。

3 手术治疗

3.1 颅内血管成形术联合支架植入术

动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄是引起脑卒中的一个重要原因,经腔内血管成形术联合支架植入术这种治疗方式越来越多地应用到脑卒中的二级预防。有研究显示,有新发症状的颅内动脉狭窄患者,单纯的内科强化治疗效果好于内科强化治疗联合经腔内血管成形术联合支架植入术的二级预防效果^[35]。可以肯定的是,对于有高度卒中复发风险的颅内动脉狭窄患者,抗血小板、他汀类药物、控制血压为三大基石的二级预防策略仍然是更好的选择,同时减少了花销。而经腔内血管成形术联合支架植入术治疗则要十分谨慎,需要严格筛选患者,把握手术时机。

3.2 颈动脉内膜剥脱术与颈动脉血管支架术

颈动脉狭窄及颈动脉闭塞是脑梗死复发密切相关的危险因素,颈动脉内膜剥脱术是治疗颈动脉狭窄性疾病的重要手段。两项随机试验 NASCET 和 ESC 发现,颈内动脉重度狭窄的患者外科手术效果明显优于内科保守治疗^[36-38]。颈动脉内膜剥脱术在五年间将联合终点事件(卒中和死亡)的绝对风险降低 13.5%,颈内动脉狭窄 >90%的患者这一数值更高,颈内动脉狭窄 50%-69%的患者通常卒中绝对风险降低 4.6%。颈内动脉狭窄 <50%的患者不推荐外科手术,短期并发症(卒中和死亡)发生率在颈动脉狭窄 >70%和 50-69%的患者分别为 6.2%和 8.4%。术前、术中、术后均应给予阿司匹林治疗^[39]。

目前,几项研究将颈内动脉严重狭窄患者随机分为颈动脉植入术后动脉再狭窄的几率更高,由此可见颈动脉内膜剥脱术的优势^[41,42]。

4 改变生活方式

4.1 吸烟

吸烟或被动吸烟是脑卒中发病中可调控的危险因素。吸烟引起血管内皮功能失调、血凝过快和炎症,导致动脉粥样硬化进一步进展。大约有 18%的脑卒中是由大量吸烟导致的。研究表明,戒烟几年后脑卒中的风险也随之降低^[43]。

4.2 饮酒

避免大量饮酒对于减少脑卒中的发生尤为重要。最近一项 meta 分析显示男性饮酒每日少于 35 克,可显著降低缺血性脑卒中的发病风险。对于女性,在每日饮酒少于 12 克时缺血性脑卒中的死亡率最低^[44]。最近 AHA 指南提出:"不饮酒的人不建议开始饮酒"。

4.3 饮食习惯

近年来由于我国国民生活水平的提高,饮食习惯也发生了

明显的变化,特别是脂肪的摄入量增长较快。脂肪和胆固醇的过多摄入加速了动脉硬化的形成,继而影响心脑血管的正常功能,易导致脑卒中。提倡每日的饮食种类多样化,使能量的摄入和需要达到平衡,各种营养素摄入趋于合理。有研究提示,每天增加 1 份(或 1 盘)水果和蔬菜可以使卒中的危险性降低 6%。地中海饮食同样引起了人们的注意,它在减少心梗发生方面有很好的作用,但是对卒中的作用还不是很清楚^[45,46]。另外,食盐量过多可使血压升高并促进动脉硬化形成,与脑卒中的发生密切相关,所以应限制食盐摄入量($<8\text{ g/d}$)。流行病学调查显示,素食主义者的血压普遍低于非素食者^[47]。

4.4 体育活动

流行病学研究显示,高度活跃的人与久坐不动的人相比,体育活动可以减低缺血性脑卒中和出血性脑卒中的发病风险^[48,49]。体育锻炼可以降低血压,减轻体重,而且可以改善代谢综合征等其他危险因素。因此,推荐成年人每周至少进行 3~4 次适度的体育锻炼活动,每次不少于 30 分钟有氧代谢运动(运动后运动后微微出汗,轻度疲劳)。当成年残疾人不能满足这些指导方针,他们应该根据他们的能力定期参加身体活动,避免不活动。

4.5 肥胖

肥胖通常通过 BMI(体重指数)来衡量,用体重的公斤数除以身高米数的平方。在中国,BMI 在 18.5 到 23.9 之间为正常。BMI 在 24-27.9 之间为超重, ≥ 28 为肥胖。流行病学研究显示,当 BMI 超过 25 Kg/m^2 ,卒中相关死亡率呈直线性增长^[50]。

5 小结与展望

大量临床研究证实了二级预防在缺血性脑卒中的重要作用。二级预防不仅包括药物治疗,危险因素的管理,手术治疗,饮食和运动等生活方式的改变也是至关重要的。对于高血压、血脂异常、动脉硬化等这些危险因素已经有很充足的临床试验证据,但仍需要进一步的研究去确定重要和常见的危险因素的最佳处理方法。然而仍然有许多确定和不确定的危险因素缺乏科学的证据,需要进一步去探索。

目前,对于遗传因素在脑血管病发病中的作用知之甚少。在不久的将来,通过遗传因素在血管危险因素和脑卒中的作用方面的研究,将增加我们对脑血管病潜在发病机制的了解,而且很可能产生一些新疗法,以及通过制定个性化方案来进行缺血性脑卒中的二级预防。

一项大规模的全球流行病学与卫生经济研究报告^[51]显示,中国是全球唯一一个脑卒中负担显著超过缺血性心脏病的主要国家,也就是说,我国脑卒中造成的经济负担更重。同时,也提示西方国家的脑卒中防治策略不一定同时适合我国。总之,我们应从我国的实际情况出发,医院和社会应对缺血性脑卒中患者加大二级预防的宣传、健康教育、转变其生活方式,做好二级预防,降低复发风险。

参考文献(References)

- [1] Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank [J]. *Stroke*, 2001, 32(11): 2559-2566
- [2] Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Churchill Livingstone, 1992, 3-27
- [3] Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study [J]. *Neurology*, 2004, 62(11): 2015-2020
- [4] Lovett J, Coull A, Rothwell P. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies [J]. *Neurology*, 2004, 62(4): 569-573
- [5] Weimar C, Roth MP, Zillesen G, et al. Complications following acute ischemic stroke [J]. *Eur Neurol*, 2002, 48(3): 133-140
- [6] Coutts SB, Eliasziw M, Hill MD, et al. An improved scoring system for identifying patients at high early risk of stroke and functional impairment after an acute transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Int J Stroke*, 2008, 3(1): 3-10
- [7] Weimar C, Goertler M, Rother J, et al. Systemic Risk Score Evaluation in Ischemic Stroke Patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units [J]. *J Neurol*, 2007, 254(4): 1562-1568
- [8] Weimar C, Goertler M, Rother J, et al. Predictive value of the Essen Stroke Risk Score and Ankle Brachial Index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(12): 1339-1343
- [9] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 [S]. *中国临床医生*, 2011, 39(11): 68-74
- [10] Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature [J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(11): 1032-1040
- [11] Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review [J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2741-2749
- [12] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2001, 358: 1033-1041
- [13] Yusuf S, Diener H, Sacco R, et al. Randomized trial of telmisartan therapy to prevent recurrent strokes and major vascular events among 20,332 individuals with recent stroke [J]. *N Engl J med*, 2008, 359: 1225-1237
- [14] Paciaroni M, Hennerici M, Agnelli G, et al. Statins and stroke prevention [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(2-3): 170-182
- [15] The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559
- [16] Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke Patients [J]. *Stroke*, 2006, 37(10): 2640-2643
- [17] Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study [J]. *Neurology*, 2007, 69(9): 904-910
- [18] Woo D, Gebel J, Miller R, et al. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study [J]. *Stroke*, 1999, 30(12): 2517-2522
- [19] Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke:

- results from PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04)[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 865-873
- [20] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572
- [21] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559
- [22] Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women [J]. *JAMA*, 1999, 281(19): 1817-1821
- [23] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325(7374):1202
- [24] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(5): 565-575
- [25] Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(19): 1449-1454
- [26] Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 797-802
- [27] Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients [J]. *Br Med J*, 1994, 308(6921): 81-106
- [28] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *Br Med J*, 2002, 324(7329): 71-86
- [29] Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147 (Suppl 1): S241-S251
- [30] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717
- [31] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1982-1988
- [32] Diener HC, Sacco R, Yusuf S, et al. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS) trial[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23(5-6): 368-380
- [33] EAFT Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke [J]. *Lancet*, 1993, 342(8882): 1255-1262
- [34] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fi brillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883-891
- [35] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 993-1003
- [36] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(20): 1415-1425
- [37] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) [J]. *Lancet*, 1998, 351(9113): 1379-1387
- [38] Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S et al.Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery [J]. *Lancet*, 2004, 363(9413): 915-924
- [39] Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T et al. Carotid endarterectomy-an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2005, 65(6): 794-801
- [40] Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority Trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9543): 1239-1247
- [41] Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1660-1671
- [42] Kern R, Ringleb PA, Hacke W, et al. Stenting for carotid artery stenosis [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(4): 212-220
- [43] Lawlor DA, Song YM, Sung J, et al. The association of smoking and cardiovascular disease in a population with low cholesterol levels: a study of 648,346 men from the Korean National Health System Prospective Cohort Study[J]. *Stroke*, 2008, 39(3): 760-767
- [44] Patra J, Taylor B, Irving H, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Public Health*, 2010, 10: 258
- [45] Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9344): 1455-1461
- [46] de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study [J]. *Circulation*, 1999, 99(6): 779-785
- [47] Sacks FM, Rosner B, Kass EH. Blood pressure in vegetarians [J]. *Am J Epidemiol*, 1974, 100(5): 390-398
- [48] Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk:a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2475-2481
- [49] 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
- [50] Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, 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
- [51] Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2011, 124(3): 314-323