

· 专题笔谈 ·

老年脑梗死复发的预防

郑凯 张苏明

随着我国人口的老龄化,人类预期寿命的延长,饮食结构的改变,老年疾病的发生率逐年提高。其中,脑梗死是严重危害老年人健康的主要疾病之一。在脑梗死的防治中,预防复发是极其重要的一环。近年来发现,老年脑梗死的复发率呈逐年上升的趋势。文献报道脑梗死的复发率为 4%~14%。而脑梗死的复发是增加死亡率、住院、长期残疾、痴呆的主要原因,并且危害性高于首次发病者,它已成为一项重要的社会健康问题,因此,针对脑梗死复发的二级预防工作也亟待加强。

1 脑梗死复发高危人群的识别

1.1 脑梗死复发的时间 美国国立卫生研究院卒中数据资料^[1]表明,在 1273 例急性缺血性脑卒中患者中,早期卒中 30 d 内再发率为 3.3%,随访 2 年后有近 1/3 病人复发。Petty 等^[2]统计 1111 例首发脑梗死后复发的危险度,7 d 为 $(2 \pm 0.4)\%$,30 d 为 $(4 \pm 0.6)\%$,1 年为 $(12 \pm 1.1)\%$,5 年累计复发率为 $(29 \pm 1.7)\%$ 。提示脑梗死的复发率有随时间延长而增加的趋势。另有文献报道随着复发次数的增加脑梗死再发的间隔时间将逐渐缩短。

1.2 脑梗死亚型与复发 脑梗死的复发率因首发脑梗死亚型的不同有显著性差别。Soda 等^[3]对 885 例脑梗死患者随访 1 年发现因心脏栓塞引起的脑梗死复发率为 14.4%,动脉硬化性脑梗死的复发率为 7.3%,腔隙性脑梗死为 6.2%,不明原因的脑梗死为 7.8%。

1.3 脑梗死复发的危险因素 目前发现许多危险因素与脑梗死的复发有关,包括动脉硬化、一过性缺血发作、高血压、糖尿病、高脂血症、心房纤颤、卒中家族史、吸烟、酗酒等,但是这些因素仍不能完全解

释脑梗死的复发。

脑梗死的复发是由多种危险因素共同作用的结果,与脑梗死的危险因素呈正相关,究竟哪一种危险因素起主要作用尚有争议,但大量的证据已明确证实针对可干预的危险因素的多种预防措施是有效的。

2 脑梗死复发的预防措施

2.1 高血压的治疗 大量资料证实高血压是导致脑梗死复发的重要的独立危险因素,对于已有脑梗死的患者,血压水平与再发梗塞的发作之间存在持续的很强的而且逐级递增的关系^[4]。

最近发表的培哚普利预防卒中复发研究(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, PROGRESS)^[5]显示培哚普利与安慰剂组相比可使卒中危险性相对降低 28% (95% CI, 17%~38%),从而证实抗高血压治疗可使复发的危险性降低。心脏结局预防评估(Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE)^[6]研究显示,雷米普利(ramipril)与安慰剂对 9272 例正常血压(平均血压 139/79 mmHg)患者比较 4 年卒中的危险性下降 32%。Cailsson 等^[7]也认为初次脑梗死的患者无论治愈或好转出院后,除明显的低血压外,其抗高血压治疗不应减弱或中断。Neal 等^[8]试验证实,血压降低越多,卒中发生的次数减少越多(采用加强治疗使血压降低幅度增加 3/3 mmHg, RR 为 0.80; 95% CI, 65%~98%)。

另有试验显示,噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、长效钙离子拮抗剂等均可降低卒中的发生。因现有的试验存在方法学上的缺陷,很难得出哪一类药物优于另一类药物的结论,我们期待有前瞻性的大型临床试验来回答这一问题。故笔者认为降压治疗的益处更多取决于是否达到血压目标值而非所用药物。建议将血压控制在 135/85 mmHg 以下,而伴有糖尿病的患者血压应控制得更低。但对于血压控制良好但并存有其它高危因素的老年患者应考虑

收稿日期:2004-12-13

作者单位:430030 武汉市,华中科技大学同济医学院附属同济医院综合医疗科(郑凯),神经内科(张苏明)

作者简介:郑凯,女,1974 年 7 月生,湖北省武汉市人,在读博士研究生,主治医师。E-mail: diazma2002@sina.com

添加 ACEI 治疗。

2.2 高脂血症的治疗 目前研究提示,血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平增高可使缺血性脑卒中的危险性增加,而高密度脂蛋白(HDL)与缺血性脑血管病呈负相关。但降脂治疗作为卒中二级预防的随机对照试验尚未见相关结果发表^[9],有 2 项大型研究正在进行中,但一级预防的证据表明他汀类药物可使卒中的危险性下降 25%,同时他汀类调脂药具有减慢动脉粥样硬化发展,稳定斑块的作用,对预防脑梗死再发也有一定的作用,而贝特类和树脂并未见报道可降低卒中的危险。虽然相关二级预防试验结果尚未发表,但因脑梗死患者 HDL 水平大多很低,也应认为他汀类药物对高脂血症的卒中患者是有益处的,其 LDL-C 目标值应为 100 mg/L。

2.3 糖尿病的治疗 英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)^[10]中显示,糖尿病患者并发大血管事件的发生率远远高于微血管事件,UKPDS 证实更为强化的血糖控制可使并发微血管事件的相对危险性降低 25%。但目前尚无二级预防的证据显示更好的血糖控制可以降低卒中的风险。糖尿病患者更易发生高血压和高脂血症,因此认为针对有脑梗死的老年患者加强血糖控制仍是十分重要的。

2.4 抗血小板治疗 大规模、多中心随机对照临床试验证实,抗血小板治疗可降低脑梗死的死亡率和复发率。英国抗血小板疗法协作组,对 1 万例患过缺血性脑卒中的病人进行 2 年阿司匹林治疗,发现可使复发率及死亡率下降 4%。他们综合分析许多国家的研究后认为,阿司匹林可降低缺血性卒中的再发危险性最高可达 20%~25%。抗血小板试验者协作(Antiplatelet Trialists' Collaboration)研究中发现大剂量(500~1500 mg/d)与中等剂量(75~325 mg/d)阿司匹林治疗间存在显著性差异。由此可得出阿司匹林的保护作用在 50~1500 mg/d 的剂量范围内是相似的,更大剂量则可增加胃肠道出血的危险。一项 22 000 多例患者的试验中显示,氯吡格雷^[11](clopidogrel)和噻氯匹啉(ticlopidine)在降低血管事件高危患者发生卒中的危险性方面稍优于阿司匹林,并且氯吡格雷致胃肠道出血的危险性低。新近研究提示因噻氯匹啉带来的中性粒细胞减少的不良反应,使噻氯匹啉在老年脑梗死患者中应用日趋减少,甚至不用。

因阿司匹林可阻断 ADP、花生四烯酸所诱导的聚集,但不能阻断凝血酶、高浓度胶原、高切应力诱导的聚集。而最新开发的血小板膜蛋白 GP II b/III a 拮抗剂通过阻断血小板激活的最后通路 GP II b/III a 复合物的表达,抑制多种激动剂诱导的血小板聚集,因此具有良好的抗血栓作用。国外已开发出单抗、人工合成的肽类和非肽类小分子物质 GP II b/III a 拮抗剂。C7E3 是由鼠 F(ab)片段,它除作用于血小板膜 GP II b/III a 受体外,还和其它受体玻璃连接蛋白等结合,其临床效果最好^[12,13]。体外试验发现,如果使用 ReoPro (C7E3Fab)可阻断约 80% 受体结合位点,几乎完全消除了血小板的聚集反应。动物实验证明,ReoPro 抑制血小板聚集作用明显,但不影响损伤血小板单层的形成,对血栓的形成、再栓塞有明显的抑制作用。我们正期待这一类药物临床 RCT 研究结果,希望能早日用于临床。

2.5 抗凝治疗 有房颤和心肌梗死的患者因卒中和全身性栓塞的危险性增加,故复发率和死亡率更高,抗凝治疗尤显重要。而国人主要因为凝血指标监测实施有困难,少有使用华法林一类抗凝剂的单位。资料显示对于非风湿性房颤患者给予华法林治疗可使相对危险性(RR)减少 62%。卒中发生后何时开始应用华法林治疗目前尚无定论。因为在脑梗死的急性期可能存在梗塞后出血的风险,建议在这一阶段不给抗凝治疗,低分子肝素因其引起出血的不良反应少,使用时可不必监测凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间而更适用于老年脑梗死患者。

2.6 颈动脉内膜剥脱术 随着颈动脉彩色多普勒检查的广泛开展,已发现我国有颈动脉狭窄的患者并不少见,北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)证实颈动脉内膜剥脱术可降低有症状的颈动脉疾病患者和重度颈动脉狭窄患者(狭窄>70%)的卒中危险^[14](RR 降低 48%; 95% CI 27%~73%)。

2.7 健康的生活方式 提倡老年患者加强适度的体力锻炼^[15]、低糖低盐低胆固醇和结构合理的饮食、戒烟和健康的心理状态。Kawachi 等^[16]进行的一项队列研究发现,戒烟后卒中的危险性下降,而且戒烟 5 年后可使由于吸烟导致升高的危险性消除。这种危险性下降独立于患者的年龄,充分说明老年人戒烟也为时不晚。

2.8 老年人常见病的治疗 因为老年人常合并有

多器官疾病, Vernino 等^[17]研究证实更好地控制老年患者的肺部感染和心血管疾病与二级预防具有同等重要的意义。

建议所有的老年脑梗死患者应门诊定期复查各种可干预的危险因素,包括血压、血脂、血糖、血粘度、血小板聚集率等。医务人员要密切注意 TIA 病人,代谢综合征等易栓症的病人,及时诊断处理。对于有复发先兆的病人,必要时针对相关危险因素进行定期输液治疗,在治疗时应注意对心、肝、肾等重要器官的保护,因为其脏器功能的好坏直接影响患者的预后。

老年脑梗死复发是值得关注的公众健康问题,我们的工作重点应集中于预防。在今后的老年脑梗死复发二级预防工作中,希望我们的医疗及预防卫生机构能提供给学生更有效的各种程序化模式,包括专科门诊及住院处理系统、抗凝监测治疗处理系统,以及持续不断的患者健康教育计划等,此方面工作量巨大且任重而道远。

参考文献

- 1 Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke*, 1989, 20:983-989.
- 2 Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*, 1998, 50:208-216.
- 3 Soda T, Nakayasu H, Maeda M, et al. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction - Tottori University Lacunar Infarction Prognosis Study (TULIPS)*. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110:343-349.
- 4 Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *Br Med J*, 1996, 313:147.
- 5 Progress Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 2001, 358:1033-1041.
- 6 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med*, 2000, 342:145-153.
- 7 Cailsson A, Britton M. Blood pressure after stroke. A one-year follow-up study. *Stroke*, 1993, 24:195.
- 8 Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000, 356:1955-1964.
- 9 Koennecke HC. Secondary prevention of stroke: a practical guide to drug treatment. *CNS Drugs*, 2004, 18:221-241.
- 10 UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352:837-853.
- 11 Kawachi Davalos A. New treatments in cerebrovascular diseases. *Neurologia*. 1999, 14 (suppl 6):77-83.
- 12 Gnasso A, Irace C, Carallo C, et al. *In vivo* association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. *Stroke*, 1997, 28:993-998.
- 13 Hagberg IA, Roald HE, Lyberg T. Platelet activation in flowing blood passing growing arterial thrombi. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1997, 17:232-235.
- 14 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, CD001081.
- 15 Audebert H, Haberl RL. Secondary prevention after stroke: healthy life style, oral anticoagulation. *MMW Fortschr Med*, 2003, 145 (suppl 2):61-64.
- 16 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*, 1993, 269:232-236.
- 17 Vernino S, Brown RD Jr, Sejar JJ. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke*, 2003, 34:1828-1832.