

· 综 述 ·

女性脑卒中的危险因素

杨西爱 综述, 李光勤 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 410016)

关键词: 女性; 脑卒中; 危险因素

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)06-0741-03

脑卒中是世界范围内第二大致死和重要的致残性疾病, 首次卒中 3 个月后约 30% 的患者发生认知损害^[1]。全世界每年约有 570 万人死于卒中, 其中 87% 在低收入和中等收入国家^[2]。女性一生的卒中危险比男性高, 45~54 岁女性的卒中发病率是同年龄组男性的两倍, 女性脑卒中的发病率在中年后增加, 仅美国每年治疗卒中的医疗费用就高达 5 800 亿美元^[3], 给社会和家庭带来了严重的经济负担, 对女性卒中应引起高度重视。现将女性卒中的临床研究进展综述如下。

1 女性对卒中的认识现状

女性对卒中的相关知识缺乏了解的程度令人惊讶。比如: 有心房纤颤的女性发生卒中是无心房纤颤女性的 5 倍以上, 但这些高危人群并未意识到自己的卒中风险^[4]。Ferris 等^[5]研究认为年龄大于或等于 65 岁的妇女群体卒中发病率最高, 而在这个群体中只有 26% 的妇女充分了解卒中, 20% 的妇女只是担心发生中风, 但了解不多; 在 25~34 岁妇女中, 37% 表示一点也不了解中风, 不了解的比例明显多于 45~64 岁的妇女和年龄大于或等于 65 岁的妇女。教育女性了解卒中相关危险因素, 如高血压、吸烟、糖尿病等, 提高防范卒中相关风险的意识, 可能是预防卒中的第一步。

2 女性脑卒中与危险因素

2.1 代谢综合征 腹型肥胖或超重、糖脂代谢紊乱和高血压等多重心血管危险因素聚集为代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的基本特征。日本进行了一项关于代谢综合征和首次缺血性中风的的关系研究, 研究对象为 1 493 名大于或等于 55 岁的没有糖尿病、卒中史, 没有神经系统异常的日本成年人 (男 767 名, 女 726 名)。调整年龄和吸烟因素后, 女性代谢综合征使缺血性卒中风险增加 23.1 倍, 而代谢综合征并不增加男性缺血性中风的危险。所以, 代谢综合征是更有可能增加女性缺血性中风的危险^[6]。国内一项关于代谢综合征与卒中关系的研究纳入 2 173 例年龄 43 岁以上、既往无卒中史的病例, 分为有代谢综合征组和无代谢综合征组, 随访 5 年了解卒中的发病率^[7]。发现女性代谢综合征患病率高于男性 (女 26%, 男 19%), 随着代谢综合征患病例数增加, 卒中的危险率随之增加。其中腹型肥胖在缺血性卒中中危险率最高 (HR 2.12, $P < 0.001$), 而高血压在出血性卒中中危险率最高 (HR 2.17, $P < 0.001$), 腹型肥胖位居之后。随访 5 年后, 随着代谢综合征的患病率升高, 卒中后存活率下降, 代谢综合征增加了出血性卒中和缺血性卒中患病风险。

肥胖是冠心病危险因素, 而其对于脑卒中的影响尚无定论。亚洲人群的特点是体型偏瘦, 与欧美人种相比, 在体质指数 (BMI) 相对较低的情况下, 就容易出现心血管危险因素, 如 2 型糖尿病、高血压和高脂血症等。而且近年受西方不良生活方式的影响, 亚洲的肥胖形势严峻。上海进行了一项女性健康研究, 入选 67 083 名无脑卒中、冠心病、风湿性心脏病和无癌症的女性, 在平均 7.3 年的随访期间, 共发生 2 403 例脑卒中^[8]。所有反映肥胖的指标, 包括 BMI、腰围、腰臀比和腰围

身高比, 均与脑卒中风险呈正相关关系, 无论缺血性脑卒中还是出血性脑卒中风险均随着女性的 BMI、腰围和腰臀比的增加而进一步升高。即使在校正高血压、糖尿病和高脂血症后, 上述关联依旧存在, 而且 BMI 每增加 1 kg/m², 脑卒中风险将增加 5%。与肥胖有关的高凝状态和炎症状态可能导致了脑卒中风险增加。Kurth 等^[9]的研究则认为, BMI ≥ 30 kg/m² 的妇女与 BMI ≤ 25 kg/m² 的妇女相比发生全部卒中的 OR 值为 1.50 (95% CI, 1.16~1.94), 缺血性中风的 OR 值为 1.72 (95% CI, 1.30~2.28), 出血性卒中的 OR 值为 0.82 (95% CI, 0.43~1.58)。因此, Kurth 认为 BMI 是缺血性卒中的一个强有力的危险因素, 而与出血性卒中关联甚小。此结果与其他文献报道一致。

Rich-Edwards 等^[10]进行的大样本队列研究结果显示, 出生体质量每超出 (标准值) 10 130 g, 前瞻性分析得出的冠心病年龄校正 OR 值为 0.77 (95% CI, 0.69~0.87), 所有卒中的 OR 值为 0.89 (95% CI, 0.78~1.08); 综合前瞻性和回顾性分析发现, 所有卒中的 OR 值为 0.84 (95% CI, 0.76~0.93), 缺血性卒中的 OR 值为 0.83 (95% CI, 0.71~0.96), 出血性卒中的 OR 值为 0.86 (95% CI, 0.76~0.93)。若将巨大体质量婴儿 ($> 4 536$ g) 排除在外, 则预测力更强, 认为女性出生时的体质量和成年期肥胖可预示冠心病事件而非卒中的发生。对于出生时体质量低, 成年时期 BMI 较高的女性是罹患冠心病极强的风险因子。另一研究也认为, 出生体质量、成年后的 BMI、成年后体质量变化以及成年身高与中风的危险无显著相关, 仅强调腹部肥胖是强有力的预测老年妇女卒中的指标^[11]。

2.2 偏头痛 美国波士顿布莱根妇女医院预防医学科的 Kurth 等^[12]在 39 754 名年龄大于或等于 45 岁参加妇女健康研究的卫生专业人员进行了一项前瞻性队列研究, 平均随访 9 年。自行报告卒中, 并通过查阅病历证实。结果共发生了 385 例卒中 (缺血性 309 例, 出血性 72 例, 原因不明 4 例)。与非偏头痛患者相比, 报告偏头痛的全部参试者任何类型卒中的风险均未增加; 而报告有先兆型偏头痛的参试者经过校正的全部卒中危险率为 1.53%, 缺血性卒中为 1.71%, 但出血性卒中的风险未增加。 < 55 岁的有先兆型偏头痛参试者所有卒中 (OR=1.75) 和缺血性卒中 (OR=2.25) 的危险性增加更为显著。与无头痛的参试者相比, 普通头痛和非偏头痛性头痛与全部卒中、缺血性或出血性卒中均无关。在这些前瞻性资料中, 偏头痛与全部卒中、缺血性或出血性卒中均无关。亚组分析中表明, 有先兆型偏头痛患者全部卒中和缺血性卒中的风险增加。不过, 绝对危险率的增加较低, 每 10 000 名女性中每年仅额外增加 3.8 例。

MacClellan 等^[13]则认为视觉先兆偏头痛会增加中风的风险, 特别是女性没有其他卒中风险时。行为危险因素, 特别是吸烟和口服避孕药的使用, 显著增加视觉先兆偏头痛的风险。其研究发现有视觉先兆偏头痛的女性缺血性中风的 OR 值为 1.5 (95% CI, 1.1~2.0), 那些没有高血压、糖尿病、心肌梗死的

偏头痛女性与无偏头痛女性相比,卒中风险最大。有视觉先兆偏头痛、当前吸烟或口服避孕药者的卒中风险是不吸烟或未口服避孕药者的 7.0 倍。发病前 1 年内有视觉先兆偏头痛女性卒中风险是既往无偏头痛者的 6.9 倍。

2.3 妊娠、避孕药、雌激素

2.3.1 妊娠 在中青年女性脑卒中的患者中,有妊娠高血压综合征(妊高征)病史的阳性率为 16.03%,表明妊高征是中青年女性脑卒中的重要发病因素之一,有妊高征史的脑卒中患者病情重,病死率高。有先兆子痫病史者与无先兆子痫病史者相比有 60% 以上可能发生非妊娠相关性缺血性卒中。妇女先兆子痫的卒中危险在怀孕期间和产后的第 1 个年度最为明显^[14]。对妊高征的有效防治及防止妊高征后永久性高血压的出现,是降低中青年女性脑卒中发病率的有效途径。女性妊娠及生育次数越多患冠心病的风险就越高,上海进行了一项女性健康研究,纳入了 74 942 名年龄为 40~70 岁的中国女性,分析其妊娠及生育次数与其卒中患病率之间的关系,平均随访 7.3 年,发现女性多次妊娠及生育增加了卒中的危险^[15]。

2.3.2 避孕药 苏州太仓市和南通如东县是我国最早使用国产复方口服避孕药(combined oral contraceptive, COC)的地区。苏北、苏南监测区女性脑卒中标准化发病率均高于江苏全省,苏南监测区女性脑卒中标准化发病率与全国高发区相近;苏南监测区首次发作的出血性脑卒中病例、口服避孕药的比例、平均收缩压、平均舒张压、平均发病年龄均高于苏北监测区,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 个代表监测区 1997~2003 年 COC 使用率趋势与脑卒中发病率趋势有较好的一致性^[16]。国内的其他相关研究也显示:低剂量国产 COC(指雌激素含量小于 50 μg)与高血压和出血性脑卒中有关。然而,瑞典的一项对 49 259 名中年妇女的调查研究结果显示,口服避孕药与脑卒中无明显关联^[17]。加拿大学者研究亦认为口服避孕药与卒中的关系并不密切。但患有高血压、糖尿病、冠心病、偏头痛、既往有激素相关性血栓栓塞性疾病史等的女性应避免服用口服避孕药。

2.3.3 雌激素 女性绝经期开始的平均年龄为 50 岁,伴随绝经期一个主要的病理、生理改变使心脑血管病的危险因素增加,如血压、胆固醇、血糖水平等迅速升高^[18]。妇女绝经前脑梗死和心肌梗死的发病率较男性低,但到更年期时,特别是 65 岁以后这种差别消失。在更年期以前,由于妇女体内的雌激素具有抗动脉粥样硬化及神经保护作用,女性动脉硬化率不高,卒中风险较低^[19]。绝经后雌激素水平迅速下降,机体的平衡被打破,传统的血管疾病风险因素逐渐凸显作用,女性冠心病、脑血管病发病率则明显提高。Carwile 等^[20]复习了 57 篇有关雌激素或激素替代疗法与脑卒中的关系的文献。19 篇支持使用雌激素和(或)雌激素有关的化合物来预防或治疗中风,6 篇认为应用雌激素或雌激素有关的化合物是卒中危险因素,11 篇认为二者之间无明确关系。所以 Carwile 认为绝经后雌激素替代治疗可能不会增加冠心病的风险,亦不能有效降低卒中风险,反而使卒中的风险增加。

2.4 吸烟 吸烟与缺血性卒中发生率之间具有剂量应答关系^[21]。虽然被动吸烟可增加冠脉事件的风险,但对卒中风险的作用尚未完全确定。Qureshi 等^[22]研究了女性配偶吸烟对女性卒中风险的影响,平均 8.5 年的随访期间,校正其他心血管危险因素后,与配偶不吸烟者相比,配偶吸烟的被动吸烟女性各种卒中和缺血性卒中的患病风险均显著增加,OR 值分别为 5.7(95% CI, 1.4~2.4)、4.8(95% CI, 1.2~2.0)。这项研究提供了配偶吸烟与卒中有关的新证据。国内进行的一项对 1 209 名从未吸烟的女性调查研究显示,从不吸烟的女性在办

公室或家里被动吸烟率达 39.5%,其缺血性卒中、冠心病、外周血管病的发病率明显高于未被吸烟的女性^[23]。

2.5 胆固醇 在一项对表面上健康的女性大型队列研究中,对总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、TC/HDL-C 比率以及非 HDL-C 与缺血性卒中风险之间的联系进行了评价。在为期 11 年的随访中,282 例妇女发生缺血性卒中。在校正年龄后的模型中,所有脂质水平与缺血性卒中风险增高密切相关。在校正潜在的混杂因素后,与 HDL-C 的联系减弱尤为显著。经对多种变量进行校正后,TC、LDL-C、TC/HDL-C 比率和非 HDL-C 水平与缺血性卒中风险增高显著相关^[24]。

总之,女性卒中问题已不容忽视,尽管大多数的卒中发生在老年组,但年轻女性存在独特的卒中危险,例如妊娠、生育、先兆子痫、使用避孕药等。绝经后女性血压、LDL-C、腹型肥胖、胰岛素抵抗等升高, HDL-C 下降等也增加了卒中风险。加强女性卒中相关知识的普及,早期发现卒中危险因素并加以调控,有助于将女性的卒中发生率降到最低。

参考文献:

- [1] 王延江,邓娟,李静,等.首次卒中后认知功能损害危险因素的研究[J].重庆医学,2008,37(4):688.
- [2] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 182.
- [3] Towfighi A, Saver JL, Engelhardt R, et al. A midlife stroke surge among women in the United States[J]. Neurology, 2007, 69(20): 1898.
- [4] McCullough LD, Dearborn J. Stroke-risk perception in women: getting the message out[J]. Womens Health (Lond Engl), 2009, 5(3): 225.
- [5] Ferris A, Robertson RM, Fabunmi R, et al. American Heart Association and American Stroke Association national survey of stroke risk awareness among women[J]. Circulation, 2005, 111(10): 1321.
- [6] Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women[J]. Intern Med, 2007, 46(10): 643.
- [7] Zhang WW, Liu CY, Wang YJ, et al. Metabolic syndrome increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study in a Chinese population[J]. J Neurol, 2009, 256(9): 1943.
- [8] Zhang X, Shu XO, Gao YT, et al. General and abdominal adiposity and risk of stroke in Chinese women[J]. Stroke, 2009, 40(4): 1098.
- [9] Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women[J]. Circulation, 2005, 111(15): 1992.
- [10] Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, et al. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women[J]. BMJ, 2005, 330(7500): 1115.
- [11] Lu M, Ye W, Adami HO, et al. Prospective study of body size and risk for stroke amongst women below age 60[J]. J Intern Med, 2006, 260(5): 442.
- [12] Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study[J].

- Neurology, 2005, 64(6):1020.
- [13] MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study[J]. Stroke, 2007, 38(9):2438.
- [14] Tang CH, Wu CS, Lee TH, et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan[J]. Stroke, 2009, 40(4):1162.
- [15] Zhang X, Shu XO, Gao YT, et al. Pregnancy, Childrearing, and Risk of Stroke in Chinese Women[J]. Stroke, 2009, 40(8):2680.
- [16] 潘红星, 李瑛, 陈建锋, 等. 江苏省部分地区女性脑卒中发病与死亡监测[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(4):39.
- [17] Yang L, Kuper H, Sandin S, et al. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women[J]. Stroke, 2009, 40(4):1050.
- [18] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. Menopause, 2006, 13(2):265.
- [19] Egidio JA, Alonso de Lecinana M. Peculiarities of stroke risk in women[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 24 Suppl 1: S76.
- [20] Carwile E, Wagner AK, Crago E, et al. Estrogen and stroke: a review of the current literature[J]. J Neurosci Nurs, 2009, 41(1):18.
- [21] Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women[J]. Stroke, 2008, 39(9):2439.
- [22] Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, et al. Stroke. Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women[J]. Stroke, 2005, 36(9):74.
- [23] He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked[J]. Circulation, 2008, 118(15):1535.
- [24] Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women[J]. Neurology, 2007, 68(8):556.

(收稿日期:2009-07-22 修回日期:2009-08-16)

• 综 述 •

脐动脉舒张末期血流缺失与围生期监护的研究进展

龙 馨 综述, 王雪燕 审校

(重庆市妇幼保健院产科 400010)

关键词: 脐动脉; 舒张末期血流缺失; 围产期监护

中图分类号: R714.7; R714.43

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)06-0743-03

如何及时发现胎儿宫内窘迫,一直是围生期监护研究的热点。脐动脉舒张末期血流的缺失(absent end-diastolic velocity, AEDV)或返流与不良围生儿结局密切相关,出现脐动脉 AEDV 或返流时,提示胎盘-胎儿循环不良,高危妊娠围生儿死亡率及发病率增高。利用多普勒超声检测胎儿脐动脉 AEDV,具有操作方便、对胎儿无损害等特点,是围生期监护的一种有效方法。本文就脐动脉 AEDV 与围生期监护的研究进展作一综述,探讨脐动脉 AEDV 病因、病理、治疗方案及与围生儿结局的关系,阐述测量脐动脉和大脑中动脉等血流参数对于衡量胎儿宫内情况及指导临床处理的重要作用。

1 脐动脉 AEDV 或返流

脐动脉 AEDV 或返流是脐动脉血流阻力异常增高的特有表现,某些病理情况致脐动脉的阻力增加,脐动脉就可能会出 AEDV。当脐动脉的阻力进一步增加,可能发生脐动脉舒张末期血流的返流(reversed end-diastolic velocity, REDV)。脐血循环中舒张期血流变化与绒毛血管的病理改变成比例,所以推测 AEDV 主要是由于胎盘的血管阻力增高所致。AEDV 与以胎盘微血管为病理改变基础的高危妊娠有关。妊娠 12 周以前,脐动脉舒张期血流的缺失是正常的,但到 14~16 周时,所有孕妇均应出现脐动脉舒张期血流,所以诊断 AEDV 的时间应为 14~16 周以后。

2 脐动脉 AEDV 监测的研究应用

AEDV 在妊娠中的发生率为 0.17%~1%,在高危妊娠中的发生率为 4%~7%。Chauhan 等^[1]对 50 例 AEDV 的孕妇进行研究后发现,在 50 例患者中合并胎儿宫内生长受限(fetal growth restriction, FGR)者占 74%,合并妊娠期高血压者占

54%,合并双胎者占 26%,合并羊水过少者占 16%,合并妊娠期糖尿病患者占 14%,合并胎儿畸形者占 6%。

2.1 脐动脉 AEDV 病理分析

2.1.1 胎儿宫内生长受限 正常妊娠时,随着孕周的延长,胎盘体积不断增大,其内的胎盘绒毛分支及绒毛血管逐渐增多成熟,脐动脉各项测值也逐渐下降,表明胎盘血流阻力随着孕周增大而不断降低,血流量逐渐增大,以维持胎盘正常血液灌注量,保证胎儿正常的血液供应,保证胎儿的正常生长发育。某些病理情况下,脐动脉各项测值增高,远端血管床阻力大,血流量少,所属器官血液灌注量减少,进而影响胎儿的生长发育。当出现脐动脉 AEDV 时,胎儿的生长发育严重受限。

Malhotra 等^[2]研究发现, AEDV 与 FGR 和不良妊娠结局之间有显著的联系。予超声多普勒监测 70 例 FGR 孕妇胎儿脐血流, 35 例出现了 AEDV 或 REDV。AEDV 或 REDV 组较正常脐血流组分娩孕周、新生儿体质量、围生儿死亡率及患病率有明显差异。且 REDV 较 AEDV 有更高的围生儿死亡率及患病率。

Yildirim 等^[3]对 300 例 FGR 孕妇脐血流进行了研究,有脐动脉舒张期血流组 137 例, AEDV 或 REDV 组 163 例。AEDV 或 REDV 组围生儿死亡率、患病率以及进入新生儿监护病房率明显增高,但呼吸窘迫综合征、败血症、坏死性肠炎较对照组低,差异无统计学意义($P>0.05$)。考虑原因为 AEDV 组的胎儿宫内窘迫,会增加胎儿的儿茶酚胺、糖皮质激素、甲状腺素的分泌,而这些激素可以促进胎肺的成熟。所以,推测 AEDV 患者的胎儿若代偿力好,可以在发生胎儿宫内窘迫时,达到能产生足够的儿茶酚胺和一种对激素的反应(糖皮质激素和