

醒后卒中危险因素分析

张 媛 陈丽娅 赵振强*

海南医学院第一附属医院神经内科 海南海口 570102

【摘要】目的:探讨醒后卒中发病的危险因素及其不同亚型与相关危险因素的关系。方法:收集2021年11月至2022年10月就诊于海南医学院第一附属医院神经内科的急性缺血性脑卒中(ASI)患者,根据发病时间,将所收集到的病例分为醒后卒中组(WUS)和非醒后卒中组(NWUS),收集各组患者的临床资料,包括人口统计学特征、既往病史、危险因素、实验室检查指标、NIHSS评分、TOAST分型、影像学资料等临床资料,比较两组间的差异。结果:根据纳入和排除标准,最终纳入272例患者,其中醒后卒中组64例,非醒后卒中组208例。分析发现,WUS组与NWUS组间性别、高血压、糖尿病、高脂血症、房颤史、冠心病史、既往卒中史、入院随机血糖、肌酐、尿酸、甘油三酯、高密度脂蛋白、脂蛋白a、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白组间差异均无统计学意义($P>0.05$);WUS组年龄、吸烟人数低于NWUS组,低密度脂蛋白水平、胆固醇水平及白蛋白水平高于NWUS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示:吸烟、低密度脂蛋白在模型中均有统计学意义($P<0.05$),且均为影响醒后卒中的危险因素。结论:具有吸烟史、更高水平低密度脂蛋白的患者更易发生醒后卒中。

【关键词】醒后卒中;危险因素;临床特征

1.资料与方法

1.1 研究对象

纳入2021.11-2022.10就诊于海南医学院第一附属医院的272例急性缺血性脑卒中(acute-*IS*, AIS)患者为研究对象,依据发病时间的不同,分为醒后卒中(WUS)组(64例)和非醒后卒中(NWUS)组(208例),收集完整的病理资料,包括人口统计学资料(性别、年龄)、心房颤动病史、高血压病病史、糖尿病病史、冠心病史、既往卒中史、吸烟史、入院时NIHSS评分、心电图结果、影像学资料及实验室检查结果。

1.2 相关标准

1.2.1 纳入及排除标准

纳入标准:

- (1) 年龄>18岁;
- (2) 发病24小时以内且发病后于我院首次就诊;
- (3) 与《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[1]中的急性缺血性脑卒中诊断标准相符合。

(4) 经MR弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)明确脑组织新发缺血性病灶。

排除标准:

- (1) 病例资料缺失;
- (2) 发病时间信息缺失;
- (3) 有脑出血、脑外伤、脑肿瘤患者;
- (4) 陈旧性卒中遗留功能障碍患者;
- (5) 严重全身性疾病;

1.2.2 分组标准

根据患者本人或目击者提供的病史资料,按是否睡眠中起病,分为WUS组和NWUS组;

1.2.3 诊断标准

高血压病:既往存在高血压病病史或者入院在脑梗死发生24小时后,未使用降压药物的情况下,连续3次非同日血压测量:收缩压(SBP)≥140mmHg(18.6kPa),和(或)舒张压(DBP)≥90mmHg(12kPa),可诊断为高血压。

糖尿病:糖尿病病史存在于既往史中或有两次大于正常血糖水平的血糖测量值出现在急性期后。正常血糖值:空腹血糖,静脉血浆葡萄糖水平小于7.0mmol/L;餐后2h血糖,静脉血浆葡萄糖水平小于11.1mmol/L。

高脂血症:既往高脂血症病史或住院期间后测得总胆固醇和(或)甘油三酯水平大于正常值,正常总胆固醇<5.18mmol/L、甘油三酯<1.70mmol/L。

房颤:既往相关病史或住院期间通过完善相关检查后确诊房颤。

冠心病:既往或入院后诊断为冠心病。

吸烟史:每天吸烟1支或以上,持续一年或一年以上者认定为吸烟;

饮酒史:每天饮酒1次或以上,持续六个月以上者认定为饮酒。

1.3 研究资料

(1) 一般资料:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高脂血症、房颤病史、既往卒中史;冠心病病史;

(2) 实验室血液学检查指标:胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、脂蛋白a、同型半胱氨酸、肌酐、尿酸、C反应蛋白、白蛋白、糖化白蛋白、入院随机血糖;

(3) 其余卒中资料:病因学类型:依据TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)进行评估;病情严重程度:依据美国国立卫生研究院卒中量表神经功能缺损评分(NIHSS)评估;梗死部位:依据头颅DWI检查结果进行评估。

1.4 质量控制

(1) 减少选择偏倚:由专人按照统一的纳入排除标准进行全面的资料收集;

(2) 控制录入数据错误:多人多次校对数据。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验。不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验。分类计数资料均采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归分析影响卒中类型、TOAST分型、梗死部位、NIHSS评分的相关因素。检验水准均为 $P<0.05$ 有统计学意义。

2.结果

研究共纳入AIS患者272例,包括178名男性(65%),94名女性(35%);其中WUS患者64例(24%),NWUS患者208例(76%);WUS组中,男性43名(67%),女性21名(33%),平均年龄为63.84±9.59。NWUS组中,男性135名(65%),女性73名(35%),平均年龄为67.72±12.91。

2.1 WUS组与NWUS组人口统计学和一般临床资料比较

2.1.1 WUS组与NWUS组的人口统计学资料及一般情况比较

WUS组与NWUS组的人口统计学资料及一般情况比较见表2.1。

两组患者年龄经独立样本t检验,结果显示醒后组发病年龄低于非醒后组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

两组患者性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症、房颤、冠心病史、既往卒中经 χ^2 检验,结果显示两组患者两组患者性别、饮酒、房颤史、糖尿病史、高脂血症、冠心病史、高血压病史及既往卒中史差异无统计学意义($P>0.05$);醒后卒中组患者的吸烟人数所占比例较非醒后卒中组多,差异有统计学意义($P<0.05$)。

两组患者NIHSS评分经Mann-Whitney U检验,结果显示两组间NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2.1 NWUS组及WUS组的人口统计学资料及一般情况分析

临床资料	NWUS组(n=208)	WUS组(n=64)	t/Z/ χ^2	P
性别(男/女)	135/73	43/21	0.113	0.737
年龄	67.72±12.91	63.84±9.59	2.589	0.011
吸烟	50(24.00)	27(42.20)	7.943	0.005*
饮酒	24(11.50)	14(21.90)	4.351	0.037
NIHSS	4.00(1.00, 8.00)	4.00(2.00, 8.75)	-1.270	0.204
高血压	150(72.10)	42(65.60)	0.993	0.319

糖尿病	60 (28.80)	13 (20.30)	1.815	0.178
高脂血症	89 (42.80)	35 (54.70)	2.794	0.095
房颤	35 (16.80)	9 (14.10)	0.276	0.599
冠心病史	21 (10.10)	6 (9.40)	0.028	0.866
既往卒中史	41 (19.70)	10 (15.60)	0.536	0.464

注: *P<0.05

2.1.2 醒后与非醒后卒中组的临床特征比较

醒后与非醒后卒中组的临床特征比较见表 2.2。

两组间患者 TOAST 分型、梗死部位经 χ^2 检验, 结果显示 TOAST 分型、梗死部位差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2.2 NWUS 组及 WUS 组的临床特征比较

临床资料	NWUS 组 (n=208)	WUS 组 (n=64)	χ^2	P
TOSAT 分型			1.438	0.230
LAA	80 (38.50)	30 (46.90)		
非 LAA	60 (28.80)	13 (20.30)		
梗死部位			0.982	0.612
前循环	155 (74.50)	44 (68.80)		
后循环	46 (22.10)	18 (28.10)		
前+后	7 (3.40)	2 (3.10)		

注: LAA: 大动脉粥样硬化型; 非 LAA: 非大动脉粥样硬化型

2.1.3 醒后与非醒后卒中组患者实验室检查结果比较

醒后与非醒后卒中组患者实验室检查结果比较见表 2.3。

两组患者入院随机血糖、血肌酐、尿酸、白蛋白、甘油三脂、脂蛋白 A、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白经 Mann-Whitney U 检验结果显示, 两组患者随机血糖、血肌酐、尿酸、甘油三脂、脂蛋白 A、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白差异均无统计学意义 ($P>0.05$), NWUS 组的白蛋白水平明显低于 WUS 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

两组患者胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白经独立样本 t 检验结果显示, 两组患者高密度脂蛋白差异无统计学意义 ($P>0.05$), 醒后卒中组低密度脂蛋白、胆固醇高于非醒后卒中组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2.3 NWUS 组及 WUS 组实验室检查结果分析

临床资料	NWUS 组 (n=208)	WUS 组 (n=64)	t/Z	P
随机血糖	7.03 (6, 9.34)	6.84 (5.99, 8.87)	-0.676	0.499
肌酐	68.45 (56.93, 84.48)	65.8 (52.35, 81.25)	-1.360	0.174
尿酸	348 (299.75, 416.75)	374 (307.75, 428.5)	-1.042	0.297
同型半胱氨酸	11.23 (9.77, 13.96)	11.57 (9.54, 15.28)	-0.605	0.545
白蛋白	38 (34.73, 40.65)	39.5 (37.4, 41.78)	-2.865	0.004*
胆固醇	4.98 ± 1.33	5.43 ± 1.33	2.340	0.020*
甘油三脂	1.26 (0.92, 1.93)	1.37 (0.99, 1.84)	-0.541	0.589
高密度脂蛋白	1.18 ± 0.35	1.19 ± 0.31	0.054	0.957
低密度脂蛋白	3.16 ± 1.09	3.56 ± 1.09	2.617	0.009*
脂蛋白 A	146.60 (76.24, 268.59)	114.17 (66.82, 268.53)	-0.570	0.569
糖化血红蛋白	6 (5.6, 6.8)	6 (5.7, 6.5)	-0.001	0.999

注: *P<0.05

表 2.4 影响醒后卒中的 logistic 回归分析 (向前条件法)

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
吸烟	0.839	0.305	7.561	0.006	2.313 (1.272~4.206)
低密度脂蛋白 常量	0.335 -2.577	0.133 0.496	6.385 26.964	0.012 0.000	1.398 (1.078~1.813) -

2.1.4 影响醒后卒中的 logistic 回归分析

影响醒后卒中的 logistic 回归分析见表 2.4。

以卒中类型为因变量 (非醒后=1, 醒后=2), 以年龄、吸烟、饮酒、白蛋白、胆固醇、低密度脂蛋白为自变量, 采用向前条件法建立多因素

logistic 回归, 结果显示吸烟、低密度脂蛋白在模型中均有统计学意义 ($P<0.05$), 且均为影响醒后卒中的危险因素, 即有吸烟史、低密度脂蛋白越高, 发生醒后卒中的风险越大。

3. 讨论

3.1 WUS 的基本特征

脑卒中对于人类健康有着巨大威胁, 因此积极控制危险因素, 降低疾病的发病率显得尤为重要。醒后卒中是急性缺血性卒中的一个特殊亚型, 相关流行病学研究报告显示, 醒后卒中约占所有缺血性脑卒中的 9.7%~38.9%^[23]。在一项纳入了 1988~2003 年日本岛民卒中中报告的研究中显示, 醒后卒中约占脑卒中所有亚型的 9.7%^[2]。最多的醒后卒中占比报告来源于在 2014 年 Tanimoto 等人对缺血性卒中患者的分析研究, 该研究共纳入急性缺血性卒中患者 72 例, 其中醒后卒中 28 例, 占比为 38.9%^[3]。而其他多项国内外研究报告的醒后卒中占比多居

于此区间, 其中以 20%~25%居多。但是目前我国尚缺乏关于醒后卒中流行病学的大型人群调查研究报告, 本次研究共纳入了 272 名急性缺血性脑卒中的患者, 其中 WUS 组患者 64 例, 约占所有纳入病例的 24%, 与大多数报告相似。人口统计学资料数据的比较, 在发病年龄方面, Tanimoto 等人对纳入的 72 名急性缺血性卒中患者 (其中醒后卒中 28 例, 非醒后卒中 44 例) 进行比较, 两者比较结果认为醒后卒中组患者较非醒后卒中组患者具有更小的发病年龄^[3]。而 Lundholm 等人研究认为, 非醒后卒中患者的发病年龄更小^[4]。同时还有学者研究结果表明醒后卒中与非醒后卒中患者之间的年龄、性别等人口统计学资料及临床特征方面均无明显差异^[5]。Aghaebrahim 等人对纳入的 WUS 与发病超过 8 小时的缺血性卒中患者对比后发现, WUS 与 NWUS 两组患者在年龄、入院时 NIHSS 评分等方面差异无统计学意义^[6]。在本次研究中, 对纳入的 WUS 组及 NWUS 组进行对比研究, 单因素分析发现, WUS 组较 NWUS 组的发病年龄小, 差异有统计学意义 ($P=0.011$), 与 Tanimoto 等人的研究结果相似, 我们考虑这可能与当代年轻人生活压力较大, 以及熬夜等不健康作息导致昼夜节律紊乱相关, 但是具体机制尚待进一步研究。由于该研究所纳入的样本量有限, 且研究局限于一个地区的人群, 所以需进一步的大规模样本研究明确二者间是否存在区别。其余的关于性别、入院时 NIHSS 评分、梗死部位及病因学分型方面两组间比较结果的差异无统计学意义。Silva 在等人的研究报告中, 醒后卒中与非醒后卒中组患者在人口统计学资料包括年龄、性别, 入院初次 NIHSS 评分以及 TOAST 病因分型方面均无显著差异^[7]。同时也有学者研究后发现, 醒后卒中患者具有更严重的初始神经功能缺损程度及更差的预后^[8]。一项对超过 17000 例急性缺血性脑卒中的国际卒中试验的数据分析结果表明, 醒后卒中更有可能会通过腔隙性的机制发生, 而不太可能会通过大血管前循环的机制发生^[8]。另一项研究的数据结果还显示, 醒后卒中更有可能会通过小血管机制而发生, 该研究中 28 例醒后卒中患者中有 42.9%的人通过小血管机制发生缺血性脑卒中, 44 例非醒后卒中患者中仅 14.0%的人发生通过此机制发生脑卒中^[9]。但是在 Kim 等人的研究中, 大动脉粥样硬化型在 WUS 患者中较 NWUS 患者更多见^[10], 可能是纳入样本量及研究方法的不同, 导致不同研究有一样的研究结果, 更好的认识醒后卒中的临床特征, 将更有利于我们对该疾病的控制。

3.2 WUS 危险因素

3.2.1 WUS 与低密度脂蛋白

血液中胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三脂具有促进动脉粥样硬化的作用, 一直以来高脂血症都被认为是脑梗死发病的危险因素之一, 本次研究中, 单因素分析发现 WUS 与 NWUS 组间的总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL) 之间的差异有统计学意义 ($P<0.05$), WUS 组的 TC、LDL 较 NWUS 组高。且在多因素 logistic 回归中发现, 低密度脂蛋白与醒后卒中的发生独立相关, 低密度脂蛋白水平越高, 发生醒后卒中的风险越高。一项汇集了亚太地区 29 个研究队列的研究数据发现, 高水平的胆固醇会增加脑卒中发病的风险^[11]。血液中 TC 主要有两种存在形式, 包括 LDL 及 HDL, LDL 负责将肝脏中胆固醇输送到周围组织里进行利用, 而 HDL 则负责将血液中的甘油三脂运输到肝脏进行储存。有研究结果发现 WUS 患者较 NWUS 患者具有更高的 LDL, Brian^[12]等人将通过对 164 例缺血性脑卒中患者研究发现 WUS 组中 LDL 较 NWUS 组显著升高。Ak^[13]等人通过比较两组间差异也得到了相同的研究结论。一项 Meta 分析^[13]研究发现, LDL 每升高 1mmol/L, 发病率升高 15%, LDL 降低 1mmol/L 可使所有中风发病率降低 10%, 降低 1.8mmol/L 则发病率可以降低 17%。LDL 在与动脉粥样硬化的发生发展关系密切, 细胞毒性氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 是 LDL 在

体内发挥毒性作用的形式。ox-LDL 也参与动脉粥样硬化斑块的形成, 研究表明, 动脉壁内皮细胞及平滑肌细胞所受到的毒副作用, 会随着 ox-LDL 的增加而增加, 同时过高的 ox-LDL 还能增加血小板聚集性并促进血管内皮细胞的粘附作用, 增加血管壁的损伤速度^[44]。ox-LDL 的增加提示着缺血性卒中中可能有着更差的预后^[45]。因此, 降低 LDL 水平已成为预防心脑血管疾病的重要目标。无论是 WUS 还是 NWUS 都需要降脂治疗, 对于血脂升高的高危脑梗死高危人群更应注意血脂的监控, 预防脑卒中的发生。

3.2.2 WUS 与吸烟

吸烟与脑梗死有着高度的相关性, 在北京地区的一项调查报告中, 吸烟者发生脑梗死的概率是不吸烟人群的 1.86 倍^[46]。此次研究中的单因素分析中, 我们发现吸烟人群的比率在两组间差异显著, WUS 组的吸烟人群所占比例高于 NWUS 组。在多因素 logistic 回归中, 我们发现醒后卒中的发生与吸烟史独立相关, 即相较于非醒后卒中, 吸烟的患者发生醒后卒中的风险更高。我们查找资料后分析可能原因, 香烟对心血管系统产生有害影响主要通过氮氧化物和自由基等烟雾氧化所产生的气体, 以及其他有毒的物质发挥作用, 这些有毒物质可能使内皮功能障碍、脂质增加、促进氧化、炎症、血小板活化、血栓形成和凝血能力而增加中风风险, 此外, 香烟中还存在尼古丁, 该物质可能有减少颅内血流量的作用^[47], 而在夜间睡眠中的非快速眼动期, 迷走神经驱动增加和心脏交感神经活动减少, 可导致血压降低、心率变慢, 从而影响脑血流量, 可导致卒中的发生^[48]。上调因素的相互作用, 可能导致醒后卒中的发生。吸烟一直以来都被证明是心脑血管疾病的危险因素, 我们应大力倡导戒烟, 从而降低脑卒中发病率。

3.2.3 WUS 与高血压、糖尿病等其他危险因素

作为脑卒中的一个亚型, 许多学者研究认为醒后卒中的危险因素与脑卒中中无显著差异。有学者研究发现, WUS 组与 NWUS 组的患者在性别、BMI、吸烟饮酒习惯、胆固醇、高密度脂蛋白间无显著差异^[49]。另一项研究也发现二者在性别、年龄、房颤、糖尿病、高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、既往卒中史间无显著差异^[50]。在单因素分析中, 我们观察到 NWUS 组患者的白蛋白水平明显低于 WUS 组, 二者间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 白蛋白血浆蛋白总浓度中所占的比例为 50% 以上, 是人体血浆中主要的蛋白质。白蛋白的主要作用是维持血浆胶体渗透压, 同时白蛋白还能与多种内源性和外源性物质相结合起到运输作用, 此外还有抗氧化、抗凝和抗炎等作用^[20], 属于非急性时相蛋白。张文玉等人^[21]在对 274 例急性缺血性患者的研究, 也报告了这一差异。但我们未在其他更多文献中找到此差异, 我们认为白蛋白水平升高可导致血液粘稠度增加, 通过我们分析出的结果, 可能提示 WUS 患者的血液粘稠度较 NWUS 患者的高。我们分析, 白蛋白与醒后卒中的关系可能增加血液粘稠度而实现, 睡眠周期可分为非快速眼动期及快速眼动期, 在非快速眼动期交感神经活动减弱, 可导致血压降低、心率变慢, 提供了一个脑梗死前的机体环境, 而血液粘稠度增加时可以引起的血流动力学变化, 导致脑血流量减少灌注降低, 最终可能引起睡眠中脑卒中的发生。目前国内关于此的研究较少, 白蛋白与醒后卒中的发生是否存在相关性, 这一结果需要更多的研究证明。

在我们的研究中, 饮酒、房颤、高血压、糖尿病、冠心病史、既往卒中史及其他实验室检查数据, 如血尿酸、血同型半胱氨酸、甘油三酯、脂蛋白 a、糖化血红蛋白等方面, 均未见显著差异。在缺血性脑卒中的危险因素中, 高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、肥胖等都是可以通过外界主动干预控制的因素, 所以, 积极控制危险因素, 定期检测血脂、血糖等, 对于降低疾病的发病率有着重要作用。

4. 小结

本研究发现, 具有吸烟史、更高水平低密度脂蛋白的患者更易发生醒后卒中。醒后卒中约占所有急性缺血性脑卒中的 1/4, 是一类不可忽视的重要群体, 其发病机制尚不明朗, 目前关于醒后卒中的危险因素及临床特征等方面与非醒后卒中中间是否存在差异尚无统一论, 因其发病时间的特殊性, 导致一部分患者不能从再灌注治疗中获益, 醒后卒中与急性缺血性卒中中间仅仅是发病时间上的差异, 还是存在着不同的致病机制尚待进一步研究。

参考文献:

[1] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-82.

[2] JURIN T C, KITA Y, RUMANA N, et al. Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population. Takashima Stroke Registry 1988-2003 [J]. Eur Neurol, 2013, 69(6): 354-9.

[3] TANIMOTO A, MEHNDIRATTA P, KOO B B. Characteristics of wake-up stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6): 1296-9.

[4] LUNDHOLM M D, ROONEY M, MAAS M B, et al. Wake-Up Stroke Is Associated With Greater Nocturnal Mean Arterial Pressure Variability [J]. Stroke, 2017, 48(6): 1668-70.

[5] COSTA R, PINHO J, ALVES J N, et al. Wake-up Stroke and Stroke within the Therapeutic Window for Thrombolysis Have Similar Clinical Severity, Imaging Characteristics, and Outcome [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(3): 511-4.

[6] AGHAEBRAHIM A, LEIVA-SALINAS C, JADHAV A P, et al. Outcomes after endovascular treatment for anterior circulation stroke presenting as wake-up strokes are not different than those with witnessed onset beyond 8 hours [J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7(12): 875-80.

[7] SILVA G S, LIMA F O, CAMARGO E C S, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics [J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29(4): 336-42.

[8] MORADIYA Y, JANJUA N. Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): e286-e92.

[9] JIM É NEZ-CONDE J, OIS A, RODR Í GUEZ-CAMPELLO A, et al. Does sleep protect against ischemic stroke? Less frequent ischemic strokes but more severe ones [J]. J Neurol, 2007, 254(6): 782-8.

[10] KIM T J, KO S-B, JEONG H-G, et al. Nocturnal Desaturation in the Stroke Unit Is Associated With Wake-Up Ischemic Stroke [J]. Stroke, 2016, 47(7): 1748-53.

[11] ZHANG X, PATEL A, HORIBE H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region [J]. Int J Epidemiol, 2003, 32(4): 563-72.

[12] KOO B B, BRAVATA D M, TOBIAS L A, et al. Observational Study of Obstructive Sleep Apnea in Wake-Up Stroke: The SLEEP TIGHT Study [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 41(5-6): 233-41.

[13] LAW M R, WALD N J, RUDNICKA A R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2003, 326(7404): 1423.

[14] YAN R, YAN J, CHEN X, et al. Xanthoangelol Prevents Ox-LDL-Induced Endothelial Cell Injury by Activating Nrf2/ARE Signaling [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(2): 162-71.

[15] WANG L-X, WU Z, LIU Z-Y, et al. [Inhibitory effect of B F523 from Ilex hainanensis on ox LDL-induced foam cells formation][J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2019, 44(13): 2680-5.

[16] 王洪波, 李玉莲, 王利清, et al. 北京海淀区 ≥ 40 岁居民卒中患病现状及其影响因素 [J]. 中国公共卫生, 2014, 30(05): 583-5.

[17] RIGOTTI N A, CLAIR C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor [J]. Eur Heart J, 2013, 34(42): 3259-67.

[18] BRADLEY T D, FLORAS J S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences [J]. Lancet, 2009, 373(9657): 82-93.

[19] IARNIK P, KOLL Á R B, ČARNICK Á Z, et al. Association of Sleep Disordered Breathing with Wake-Up Acute Ischemic Stroke: A Full Polysomnographic Study [J]. J Clin Sleep Med, 2016, 12(4): 549-54.

[20] ROCHE M, RONDEAU P, SINGH N R, et al. The antioxidant properties of serum albumin [J]. FEBS Lett, 2008, 582(13): 1783-7.

[21] 张文玉, 邹宁, 李琦, et al. 醒后卒中的临床特点及早期预后研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(10): 516-22.

作者简介: 张媛, 女, 汉, 1994 年 5 月, 四川德阳, 硕士研究生, 专业: 神经病学。

通讯作者简介: 赵振强, 男, 汉。