

預防中風:循証的選擇

二零零一年七月十九日鷹君酒店

黃震遐醫生

香港大學內外全科醫學士
澳洲皇家內科醫學院榮授院士
星加坡國立大學醫學碩士
香港內科醫學院院士
香港醫學專科學院院士
腦神經科專科醫生

中風多年來是中國城鄉人口第二、第三主要死亡原因。發病率 120-180/10 萬，每年發病人數高達 120-260 萬，現存的中風患者估計超過六百萬人。中風也是香港的重要病患及死亡原因。這不但造成許多傷殘及死亡，而且大量消耗社會及醫療資源。中風是多種危險因素所造成的，因此，預防也必需是全方位多角度的。本文將綜述對付中風主要危險因素的循証策略畧。文中所提試驗均指隨機對照性質臨床試驗。

高血壓

高血壓是中風的主要危險因素。流行病學研究表示收縮壓和舒張壓一樣重要。SHEP, Sys-Eur 兩項試驗都是針對收縮期高血壓而証明降壓有效減少中風的機會。療效尤其見於腔隙性腦梗塞及腦出血。減少腦出血的療效在進行降血壓一年內就可見到，預防缺血性中風的療效則需要較長時間。另一方面，HOT 試驗就針對高的舒張壓而同樣証明降壓可以減少中風，而且心血管事件在舒張壓 83 mmHg 時最低。目標舒張壓 <80 mmHg 組的中風率比目標舒張壓 <90 mmHg 組更低 30%。這些結果都支持世界衛生組織及中國高血壓防治指南 2000 的主張:降血壓的目標至少應該是 140/90。

雖然社會上存在一種相當普遍的觀念:老年人正常血壓可以較年輕人高因此毋需醫治，這已被証明為錯誤。高血壓人群於 50 歲的相對風險為四倍；70 歲為兩倍；80 歲為 1.4 倍。由此可見，雖然高血壓的重要性與年歲增長成反比，至少在九十歲以前，血壓超過 140/90 仍會增高中風的機會。

對還沒有腦血管疾病症狀的高血壓病人進行降低血壓治療，療效明顯。以十五個一級預防性質的隨機對照試驗進行的匯總分析發現，降血壓治療能減少中風的風險 38%。而且療效在進行降低血壓一年內就可以見得到。在次級預防方面效果，先前有幾個較小型研究表示降血壓治療能減少中風的風險。最近在會議上更公佈六千多病人用培? 普利 perindopril 和引噠帕胺 indapamide 的試驗結果，4 年以來再中風機會減少 28%。

ALLHAT 試驗發現 α 阻滯劑 Doxazosin 會增高中風的機會，因此不適宜作為首選藥物。其他降血壓藥在預防中風方面療效又會不會有差別？現在還沒有答案。如果只匯總分析五個比較鈣通道阻滯劑和 β 阻滯劑及利尿劑療效的試驗，則鈣通道阻滯劑組的中風減 13%。相對風險(0.87)雖然達到顯著統計意義，但由於置信區間廣寬(0.77-

0.98)，優勢的真正程度難以確定。在沒有資料顯示較新降壓藥物佔優勢的情形下，利尿劑及 β 阻滯劑既然較價廉而同樣有效，理應是降壓的首選。

糖尿病

糖尿病也同樣會引起中風，排除高血壓等其它危險因素之後仍會使缺血性中風倍增。但英國一項前瞻性研究歷經九年觀察之後證明嚴謹控制血糖可以減少微血管併發症，卻不能夠降低中風的發病率。多項研究證明要減少糖尿病人中風的風險，控制血壓最為有效。嚴謹控制血壓至平均 144/82 的病人組竟比平均達 154/87 的病人組少 44% 中風率。但大部份有糖尿病的高血壓病人需要多過一種藥物才能抵達目標血壓。像其他人一樣，糖尿病人在 HOT 試驗中除降血壓之外再加服阿士匹靈 75 mg 卻並不能進一步降低中風率。參加試驗的人口整體中風率偏低，每年只有 0.4%，可能是療效難獲証實的一個原因。

生活方式

飲酒和高鹽膳食是中國人口高血壓的主要原因。而飲酒每天超過 60 g 也是腦出血的危險因素。有研究認為停止飲酒一星期後，腦出血危險性已下降。流行病學觀察幾乎一致表明多攝新鮮蔬菜及水果和較低中風率有關。吸煙是引起中風的另外一個重要危險因素。無論男性或女性，吸煙會增加中風的機會兩倍。停止吸煙之後風險會逐步下降，數年後和一般人無異。

膽固醇

以非他汀類降膽固醇藥物進行治療，一般對減少中風並無作為。如果用普伐他汀 pravastatin, 辛伐他汀 simvastatin, 洛伐他汀 Lovastatin 之他汀類 HMG-CoA 還原酶抑制劑，則可大幅降低膽固醇 28%。不但頸動脈血管硬化進度可緩延，而且中風的機會也減低 23%。其中，普伐他汀的樣本最大，參加人數達 19,768 人，600 多宗中風事件，很確實地說明他汀能預防缺血性中風，而且效果可能在治療一年後就見到。最近更證明阿伐他汀 atorvastatin 用於急性冠心病症，減少中風的效果在十六星期內已可出現。其實，除了減少低密度膽固醇之外，他汀類藥物還有抗炎及抗血栓形成作用。因此，療效可能是透過穩定粥樣硬化斑塊，因為斑塊破裂極可能是導致中風的病理機制。另一方面，儘管對低密度膽固醇濃度無影響，而只提升高密度膽固醇 6% 及降低甘油三脂 31%，苯氧乙酸類的吉非貝齊(gemfibrozil) 在冠心病患者中卻也能減少短暫缺血打擊 59%，中風 25%，以及頸動脈內膜切除手術 65%。這說明調節脂肪藥物可以透過幾個不同機制來產生療效，治療對象不應只局限於低密度膽固醇。

過去數十年間，西方不斷調低膽固醇過高的定義，目前認為如果少於兩項其它危險因素，膳食改良半年後低密度膽固醇仍>190 mg/dL 才需要服藥將水平降至<160 mg/dL；多於兩項其它危險因素，膳食改良半年後低密度膽固醇仍>160 mg/dL 才需要服藥將水平降至<130 mg/dL；而已有心血管病或其它血管硬化疾病，低密度膽固醇仍>130 mg/dL 才需要服藥將水平降至<100 mg/dL 標準相信日後可能還會向下調整，而且需要考慮甘油三脂及高密度膽固醇。

同型半胱氨酸

近年來已有不少流行病學資料顯示同型半胱氨酸過高和血管硬化及缺血性腦血管疾病有關。但同型半胱氨酸水平和風險成正比而尚未能確定有明顯閾值。一般西方研究將 $>16 \mu\text{mol/L}$ 定為健康水平與否的分水嶺，只能算是暫時看法。因此，雖然葉酸及 B6 可以使濃度降低，目前也已進行試驗看調低同型半胱氨酸水平能否減少中風機會，目標水平應該多少卻暫未有充實及可靠根據來定。

心房纖顫

心房纖顫會引起腦栓塞。伴同風濕性二尖瓣狹窄的心房纖顫極容易引起腦栓塞。年輕人的非瓣膜病心房纖顫出現腦栓塞的危險性卻不高。但年老、高血壓、糖尿病、左心室功能不全、及中風史都會提升非瓣膜病心房纖顫的危險性。有五項安慰劑對照試驗研究華法令對非瓣膜病心房纖顫的一級預防作用。抗凝目標都是國際標準化比率 (INR)2-3。但年幼於 65 歲者由於中風的危險性每年僅 1%，故此難以獲益。陣發性心房纖顫也可因華法令抗凝而獲益。

幾個試驗說明達不到一定抗凝程度的治療或 325 mg 阿司匹林療效不佳。至於適中抗凝(INR2-3) 加上阿司匹林能否使治療更為有效則暫時未知。

有六個隨機對照試驗調查阿司匹林(50-1200 mg)的療效。結果顯示相對風險可降低 22%但置信區間(2-38%)廣寬表示療效不大而且主要在減少非瓣膜病心房纖顫患者的非栓塞性中風。但劑量是否足夠是這些試驗未完善處理好的問題。直接比較華法令和阿司匹林的試驗則未能證明兩者在一級預防方面有顯著差異。在二級預防方面，非瓣膜病心房纖顫患者經歷短暫缺血打擊或缺血性中風之後，中風發病率大為增高。華法令將年中風率從 12%降至 4%，而阿司匹林 300 mg 則與安慰劑療效並無差異。但在 75 歲以上的非瓣膜病心房纖顫患者中進行的比較試驗卻並不能顯示抗凝和阿司匹林的療效有差異。

華法令的抗凝效果比阿司匹林的療效證據較為充實。然而抗凝引起的出血性副作用遠多於阿司匹林，所需資源亦較大。另一關鍵性問題是亞洲人的合理抗凝範圍仍屬未知之數。經驗上不少亞洲人會在 INR3 之下出血，日本一項比較 INR1.5-2.1 與 INR2.2-3.5 研究最近亦因太多人在此情形下出血而提前結束。明顯得很，亞洲人如何使用華法令仍然缺乏實証可援。因此，以較高劑量的阿司匹林，或合用數抗血小板藥物和抗凝的療效作優劣比較是需要的。

心瓣異常

心瓣異常尤其是風濕性二尖瓣狹窄常會造成腦栓塞。即使心律正常，超聲心動圖也常發現左心房血栓。成形手術不能減少風險。不難明白，合併風濕性二尖瓣狹窄的心房纖顫危險性比非瓣膜病心房纖顫會更為高。因此，一般認為除非孕婦或出血高危險病人則應使用抗凝防治。

血小板及血栓形成

阿司匹林廣泛用於心血管及腦血管缺血性疾病的一、二級預防。雖然在二級預防試驗中，阿司匹林無疑能減少缺血性中風，但在 HOT 試驗中，儘管阿司匹林 75 mg 能降低心肌梗死率 36%，對中風率卻並無影響。Hart 等人最近對五項一級預防性隨機對

照試驗進行匯總分析，得出的結論是阿司匹林(75-650 mg)能有效減少心肌梗死(相對風險 0.74)而未能減少中風(相對風險 1.08,95% 置信區間 0.95-1.24)。這可能一方面是中風率低，另一方面，阿司匹林又會增加腦出血，利弊於是相抵。然而，更根本性問題是阿司匹林的適當劑量。早期研究都以為心血管和腦血管疾病大同小異，因此將兩類事件數字合併計算。近年資料卻明顯表示不同的血管區域對治療反應不一。小劑量的阿司匹林對心肌梗死有防治功效，但是否亦對預防中風具足夠及最佳功效?直接比較大小劑量的試驗沒有發現差異，但置信區間廣寬，並不能夠完全排除重要差別存在。目前來說，用小劑量阿司匹林的最大理由是較少腸胃出血，但就是普通阿司匹林 75 mg 也會增加這副作用。

雖然阿司匹林未必可以起一級預防作用，減少中風率，有前瞻性調查表示預先服用阿司匹林的病人中風後四週內死亡率較低。抗血小板聚集機制不同的噻氯匹定 Ticlopidine, 氯吡格雷 clopidogril 在四個試驗中比阿司匹林更為有效 12%。雙嘧達莫 dipyridamole 在 15 次試驗中都無法證明比安慰劑更有效。ESP-2 表示 400 mg 長效雙嘧達莫及 50 mg 阿司匹林勝於 50 mg 阿司匹林。但究竟結果是否因為阿司匹林的劑量太低，需要雙嘧達莫協助，還是因為長效雙嘧達莫效果不同就眾說紛紜。

頸內動脈

歐美資料表示出現症狀之後，頸內動脈狹窄度>70%患者每年中風率高達 8.8%。但風險會隨時間遞減，三年後和輕度狹窄者一樣。隨機對照試驗證明如果這些患者剛呈症狀不久便進行內膜切除則可望從手術獲益。但倒過來看，病人中七成人其實本來就不會中風，手術是不必要的。況且二成左右中風是腦栓塞或腔隙性腦梗塞造成的。因此，如何篩選出真正需要手術的高危人群是當前的重點課題。

少於 60%狹窄度每年中風率則只有 2.2%。圍手術風險 3-10%意味內膜切除對這些患者並無好處。<60%狹窄度而沒有症狀者每年也只有 1.6%中風率。無症狀的頸內動脈 60-90%狹窄患者中風率 3.2%，但其中四成是腔隙性腦梗塞和腦栓塞，內膜切除不會有太大裨益。兩項大規模隨機對照試驗表示頸內動脈高狹窄度患者即使未有症狀也可從手術得益。但益處不大。雖然風險比 OR 減少 29%但置信區間極寬。由於這組人中風率本來已低，每做一百個手術三年內便只減一個會致殘的中風。

過去十年來，不少人試圖用導管為顱內外腦動脈狹窄病人進行經皮腔內血管成形及支架植入手術。最近有兩個隨機對照試驗報導。一個將 218 名呈症狀而頸內動脈>60%狹窄度患者分為兩組，進行內膜切除或經皮腔內血管成形及支架。結果顯示支架組三十日圍手術期併發症 12.1%，而內膜切除組則 4.5%($p<0.049$)，一年同側中風或死亡亦顯著有別，分別為 12.1%及 3.6%¹。由於差異極大，試驗在未招募完 700 病人已要提前結束。剛剛發表的 CAVITAS 試驗中內膜切除手術、血管成形及支架手術兩組分別為 253 人和 251 人。試驗發現兩組圍手術併發症相同。一年後，頸內動脈組較少嚴重狹窄度之外，中風及死亡後果也等同。然而，血管成形及支架手術圍手術期死亡的 7 人全都是因為腦梗塞死亡而內膜切除手術一組 4 人死亡中只 1 人是腦梗塞。而且兩組圍手術併發症相同是因為試驗中內膜切除手術組比一般為高。因此，經皮腔內血管成形及支

¹ Alberts MJ: results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy Stroke 2000 132:325

架手術目前只適用於極高風險而不可進行內膜切除手術者。對於自然中風率低的無症狀頸內動脈狹窄患者，經皮腔內血管成形及支架手術的風險過高，不值得推薦。

但亞洲人腦動脈狹窄其實往往位於顱內而非位於頸部。亞洲人腦動脈及頸內動脈的預後亦缺乏資料。因此，上述內膜切除試驗結果未必全可適用於亞洲人口。對於如何治療顱內腦動脈狹窄更有需要進一步研究。

總結

在中風的一級預防方面，控制高血壓、戒煙、勿過量飲酒、以及降低膽固醇都是有效措施。已有缺血性腦血管疾病症狀者，有效的二級預防除上述措施之外更包括抗血栓形成藥物。倘如外科單位的圍手術併合率 $<6\%$ 則頸內動脈狹窄度 $>70\%$ 患者可能值得做內膜切除手術。心房纖顫患者應按風險程度選用阿司匹林或華法令。

