

• 综 述 •

青年缺血性脑卒中的病因及危险因素研究现状

刘颖颖 韩有泽 王晔

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)04-0371-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.04.027

近年来青年缺血性脑卒中发病率呈逐年增高趋势,同中老年缺血性脑卒中相比,其病因及危险因素相对复杂。研究表明,早发性动脉粥样硬化仍是青年脑卒中的最常见病因,通常受高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟和年龄等传统危险因素的影响,然而相当一部分青年脑梗死患者发病前并无这些传统危险因素。随着研究的深入,其他脑血管病危险因素如先天性卵圆孔未闭、肿瘤、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、遗传性单基因病等在青年缺血性脑卒中患者中亦不少见。本研究就青年缺血性脑卒中危险因素做一综述。

青年缺血性脑卒中指的是患者年龄 ≤ 45 岁的缺血性脑卒中,既往研究认为缺血性脑卒中经常影响 55 岁以上老年人,但很少会影响 15~45 岁青年人^[1]。近年来研究证明青年缺血性脑卒中发病率逐年增高。与中老年缺血性脑卒中患者相比,青年患者对个人、家庭、社会经济造成的影响更为严重^[2]。青年缺血性脑卒中常见的危险因素既包括高血压病、糖尿病、高脂血症、脑卒中家族史、不良生活方式如吸烟、饮酒等,同时非传统脑血管病危险因素也不少见,如先天性卵圆孔未闭、肿瘤、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、遗传性单基因病等。

1 动脉粥样硬化

一些研究表明,青年缺血性脑卒中最主要的病因仍为动脉粥样硬化,且青年脑卒中患者脑动脉狭窄在分布上有其自身特点:以单纯颅内动脉狭窄为主,前循环为主,单纯大脑中动脉狭窄发生率高^[3]。青年缺血性脑卒中患者血管狭窄独特的分布特征是否提示其病因的特殊性仍不明确。诸多研究表明,动脉粥样硬化多由一些获得性因素引起,如高血压病、糖尿病、血脂异常、吸烟等。然而青年缺血性脑卒中患者中脑动脉狭窄者与数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA)正常者高血压病、吸烟、高同型半胱氨酸血症、血脂异常、糖尿病、饮酒、颈动脉斑块等传统动脉粥样硬化的危险因素的发生率相当,因此青年缺血性脑卒中患者的狭窄不能完全用动脉粥样硬化来解释。也有研究表明,青年脑血管狭窄患者高血压病、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒等传统动脉硬化的危险因素低于中老年患者,但烟雾病、脑血

管炎、动脉夹层、自身免疫性疾病、血液系统疾病的非动脉硬化的病因发生率高于中老年患者,而两者脑动脉狭窄发生率无明显差异^[4],从另一方面证实了动脉粥样硬化不能完全解释青年缺血性脑卒中患者的脑动脉狭窄。Turk 等^[5]研究发现,与中老年患者相比,青年患者支架置入后再狭窄的发生率显著增高,提示青年缺血性脑卒中患者的颅内动脉狭窄不完全是动脉粥样硬化引起。尽管如此仍应积极治疗动脉粥样硬化危险因素,以延缓动脉粥样硬化的进展,同时积极查找青年脑动脉狭窄的危险因素。

2 性别、年龄和种族等生物学特征

青年缺血性脑卒中的发生与其生物学特征息息相关,现研究报道影响较大的是性别、年龄及种族。研究表明青年缺血性脑卒中中以男性多见^[6],Krause 等^[7]研究发现女性患者其他危险因素如血脂异常、糖尿病和心房纤颤的机率更低。另外,女性雌激素可以促进脑部血液循环,可能对预防缺血性脑卒中提供保护作用,这也许可以解释国内青年缺血性脑卒中中女性患病率低的部分原因。一项最新研究表明 55 岁以后年龄每增加 10 岁,脑卒中的风险提高 1 倍^[4]。Jacobs 等^[8]提出与青年白人相比,黑人和西班牙裔青年缺血性脑卒中的发病率明显增高。Barnett 等^[9]研究发现青年黑人和西班牙裔缺血性脑卒中住院率也明显高于白人。日本观察到年龄 35~44 岁脑卒中发病率高达 70/10 万^[10],在美国青年和中年黑人缺血性脑卒中风险比白人高 2~5 倍^[11]。了解生物学特征与青年缺血性脑卒中的关系,可以更好得预估脑卒中的风险,及早预防。

3 避孕药和偏头痛

既往研究发现,口服避孕药、怀孕以及女性较高的偏头痛发病率也会增加缺血性脑卒中的风险^[12]。青年女性尤其合并偏头痛的患者罹患缺血性脑卒中的风险增加,在吸烟和使用避孕药的患者中这种风险增加 1 倍^[13]。目前偏头痛引起青年缺血性脑卒中的机制尚不明确,可能与血小板聚集性及血液黏度增高,释放 5-羟色胺等血管活性物质引起血管痉挛、脑部低灌注有关。青年女性围生期及长期口服避孕药所致的高凝状态、血流动力学改变易使缺血性脑卒中的发生率明显增高。

4 高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是甲硫氨酸代谢的中间产物、间接维持体内各种甲基化的过程。大量研究表明,血浆同型半胱氨酸水平的增高与青年缺血性脑卒中的风险增加有关^[37]。1969年 McCully^[14]首次报道高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化血管病有关,引起了人们对高同型半胱氨酸血症的重视。Tan 等^[15]研究 109 例 50 岁以下缺血性脑卒中患者的危险因素,发现高同型半胱氨酸血症是亚洲青年缺血性脑卒中的危险因素,血浆中同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中发病风险、发病程度呈正相关。Boysen 等^[16]研究发现血浆中同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中发病风险呈正相关,血浆中同型半胱氨酸水平每增加 5 $\mu\text{mol/L}$ 时,缺血性脑卒中发生的相对危险增加了 0.5~0.68,相反血浆中同型半胱氨酸水平每降低 3 $\mu\text{mol/L}$ 时,缺血性脑卒中发生的相对风险则降低了 19%~24%。因此,及早发现血浆同型半胱氨酸水平的升高和及早干预能有效减少青年缺血性脑卒中的发生。

5 心脏疾病

青年缺血性脑卒中常见心源性脑栓塞,一般占缺血性脑卒中的 14~30%,临床容易复发^[17]。老年心源性脑栓塞常见非瓣膜性房颤和缺血性心脏病,而青年人中心源性脑栓塞的原因复杂多样,可见心房纤颤、急性心肌梗死、心脏瓣膜病、感染性心内膜炎和心脏粘液瘤等^[18]。Lamy 等^[19]探讨先天性心脏病与脑梗死发病的相关性,对 581 例青年不明原因缺血性脑卒中患者进行心脏超声检查时发现 45.9% 存在卵圆孔未闭,10.5% 患者存在房间隔动脉瘤,上述疾病均可以心脏附壁血栓以及心脏内微小血栓形成而引起缺血性脑卒中。Dash 等^[20]研究印度青年缺血性脑卒中病因及危险因素发现风湿性瓣膜病是心源性脑栓塞最主要的原因。另外,有研究证实卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)也是心脏栓塞的来源,并且在年轻患者心源性脑卒中的病因报道中最为常见^[21]。PFO 导致青年患者缺血性脑卒中的机制未明,目前公认的是“反常栓塞”学说,但有学者对此持不同意见如 Kristensen 等^[22]报道合并 PFO 的青年缺血性脑卒中患者同时合并有颈动脉夹层的比例高达 50%,其认为引起缺血性脑卒中的真正原因是颈动脉夹层。彻底根治 PFO 后卒中复发率是否会降低,目前尚无定论。

6 血管炎

血管炎常见的病因包括钩端螺旋体、结核杆菌、人获得性免疫缺陷病毒、梅毒螺旋体等病原体感染,系统性血管炎累及中枢神经系统时所致的中枢神经系统血管炎如结节性动脉炎、肿瘤、吸毒后血管炎,原因不明的原发性中枢神经系统血管炎等。Lindsberg 等^[23]研究 43 例 12~35 岁缺血性脑卒中患者,发现细菌性脑膜炎、结核性脑膜炎等感染性脑膜

炎是缺血性脑卒中发病的重要病因(34%)。印度和泰国的青年缺血性脑卒中患者中梅毒性动脉炎性脑梗死占很大比例^[24]。各种原因导致的血管炎最终均可引起缺血性脑卒中的发生,在青年缺血性脑卒中鉴别诊断时必须考虑到。

7 不良生活方式

研究表明不良生活方式在一定程度上增加了青年缺血性脑卒中发生的风险,其中包括吸烟、饮酒、吸毒等。Park 等^[25]研究 4743 例不同年龄段缺血性脑卒中患者,发现青年缺血性脑卒中最常见的危险因素是吸烟(45.1%),其次是高血压病(28.5%),中年患者亦然。国内一项研究也显示男性青年缺血性脑卒中高血压病和吸烟非常普遍^[26-27]。长期大量饮酒既是青年脑出血的重要危险因素^[18],亦是诱发青年脑梗死的独立危险因素^[28]。一项对 16~40 岁首发缺血性脑卒中患者的研究结果显示,长期嗜酒和偶然酗酒发生缺血性脑卒中的可能性相等,发病前 24 h 内饮酒超过 40 g 乙醇是脑梗死的触发因素^[29]。另一项研究显示,毒品的使用发生在 12.1% 的青年缺血性脑卒中患者中^[30]。Smajlovic^[2]研究发现发病前 24h 内应用可卡因和青年缺血性脑卒中密切相关,和那些从未使用过可卡因的患者相比,在发病前急性使用可卡因使缺血性脑卒中的风险增加 5.7 倍。吸烟、饮酒及药物滥用等不良生活方式男性远远高于女性,其也是青年缺血性脑卒中患者中男性占大多数的原因之一,因此在青年缺血性脑卒中危险因素防治中必须改善不良生活方式。

8 遗传性疾病

近年来,遗传性因素在缺血性脑卒中,特别是在青年缺血性脑卒中发病过程的作用中越来越受到重视。导致缺血性脑卒中事件的遗传性疾病常见有 Fabry 病(法布里病)、伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)、线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)综合征。

8.1 Fabry 病

Fabry 病是一种可以累及多系统的 X 染色体隐性遗传性疾病,其中枢神经系统表现主要为脑梗死及短暂性脑缺血发作,且常发生在其它系统症状表现出现前,目前关于 Fabry 病在国人青年缺血性脑卒中患者中的出现率尚缺乏相关数据。Fabry 病引起缺血性脑卒中的机制尚未明确,目前认为是三聚己糖神经酰胺(globotriaosylceramide, Gb3)积聚于脑血管内皮细胞、平滑肌细胞导致血管壁病变继而引起缺血性脑卒中^[31]。Fabry 病在国人青年缺血性脑卒中患者的出现率要显著低于西方国家,临床中对所有的缺血性脑卒中进行 Fabry 病致病基因的筛查获益不大,对于那些不明原因的缺血性脑卒中或出现多系统受累症状的患者,要想到 Fabry 病的可能

性。目前尚无有效预防措施,临床以对症支持治疗为主。

8.2 CADASIL

CADASIL 是一种罕见的单基因遗传性缺血性脑卒中疾病,由 NOTCH3 基因突变导致相关的血管平滑肌细胞退行性变和嗜银颗粒沉积为其特征性病理改变,是一种非动脉硬化和非淀粉样变性损害^[32]。血管平滑肌细胞在脑血流量的自身调节以及维持脑部的灌注压方面发挥重要作用,因此常常表现为神经系统症状,且多累及脑深穿支动脉。典型的 CADASIL 具有明显的家族倾向,缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作是 CADASIL 最常见的临床症状,发病年龄 45~50 岁,通常无高血压病、糖尿病、血脂异常等动脉硬化危险因素,多表现为典型的腔隙性脑梗死综合征,即纯感觉性缺血性脑卒中、纯运动性轻偏瘫和混合性轻偏瘫^[33]。本病无有效的治疗方法,且呈进行性加重,预后差。

9 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是临床一种常见睡眠障碍疾病,是缺血性脑卒中的独立危险因素,也是心脑血管疾病患者夜间猝死的首位死因。现代生活节奏较快,中青年的生活压力较大,长期喝酒、熬夜、抽烟等不良的生活习惯均能造成高血压病、肥胖、嗜睡等不良后果,严重者极易引发缺血性脑卒中,而多数患者与睡眠呼吸障碍性疾病伴行,最主要的为睡眠呼吸暂停综合征。睡眠呼吸暂停综合征可以通过很多种不同的机制导致缺血性脑卒中的发生和发展,主要为呼吸暂停和低通气造成的低氧血症和高碳酸血症。此外,长期缺氧还可导致红细胞增多、血液黏度增加,促进动脉粥样硬化及心肌梗死的发生。脑血管系统由于其特有的解剖和生理特点,更易受到夜间睡眠反复发作呼吸暂停和低氧血症的影响,从而引发缺血性或出血性脑卒中。

10 血液高凝状态

血液高凝状态是指先天或获得性原因使血液处于极易凝结的病理状态,是动静脉血栓形成的主要病理基础和潜在危险因素。目前研究认为部分缺血性脑卒中患者发病可能与当时未诊断的高凝状态有关,尤其在青年人中比较常见,目前对其认识逐渐增强。血液系统疾病如血小板增多症、弥散性血管内凝血、血栓栓塞性血小板减少性紫癜、镰状细胞贫血、纤溶酶原激活物不全释放伴发的高凝状态等;遗传性高凝状态如蛋白 C 和蛋白 S 缺乏、抗凝血酶 III 缺乏;抗磷脂抗体如抗心磷脂抗体或狼疮抗凝物等均可促进血栓形成,其随血流到达脑部则引起缺血性脑卒中。恶性肿瘤和缺血性脑卒中都具有较高发病率和病死率。在尸检研究中 15% 肿瘤患者有脑梗死,进一步的研究证实了缺血性脑卒中与肿瘤之间的联系^[34]。癌症治疗过程中放疗可以加速动脉硬化,激素治疗和化疗增加脑血管并发症。肿瘤可以通过癌栓造

成栓塞以及引发的高凝状态、感染等多种机制诱发缺血性脑卒中的发生。Schwarzbach 等^[35] 研究发现,对于 D-二聚体水平明显增高且无传统危险因素的患者肿瘤引起的高凝状态是缺血性脑卒中的一个重要危险因素。

11 高尿酸血症

尿酸是人体细胞代谢及食物中嘌呤核糖核酸代谢的终末产物,血尿酸水平取决于尿酸产生和排泄之间的动态平衡,在尿酸生成增多和排泄减少时均可导致血中尿酸盐浓度增高。随着人们生活水平的提高,高嘌呤、高蛋白饮食增加,高尿酸血症的患病率日益升高,对其与脑血管病之间关系的研究已成为近几年的热点。国外的多项研究表明,高尿酸血症与脑梗死呈正相关,血尿酸升高可通过促进颈动脉粥样硬化形成导致脑梗死的发生,是脑梗死的重要危险因素之一^[36]。尿酸可能通过以下途径参与动脉粥样硬化斑块的形成:尿酸盐结晶可沉积于血管壁,引起炎症反应,直接损伤血管内膜,促进血小板聚集;刺激血管平滑肌细胞的增生和诱导内皮细胞功能的异常,从而损伤血管内皮的修复功能;促进脂质在血管内膜下浸润,使血液黏稠度升高;激活血小板,启动凝血级联反应;促进脂质过氧化和低密度脂蛋白氧化,伴随氧自由基生成的增加来参与炎症反应及动脉硬化的形成。临床上对青年脑梗死患者,尤其是既往无传统危险因素者,应将血尿酸水平测定作为常规生化检测指标,早期发现高尿酸血症,并从生活及饮食习惯方面积极进行早期干预,是预防青年脑梗死的重要途径。

综上所述,我国青年缺血性脑卒中的发病率较高,对青年患者及家庭、社会造成沉重负担,加之危险因素多样化,因此需要及早识别其危险因素并进行干预。青年缺血性脑卒中患者在首次发生脑梗死后,其再次发生血管性疾病的可能性将明显升高^[37],且危险因素的数量与脑血管事件发生增加有关;如果增加危险因素数量,则长期病死率升高^[38]。常规的体检可以早期识别比较常见的危险因素,比如高血压病、糖尿病、血脂异常等。另外,青年人也应该尽量改善不良生活方式,比如吸烟、饮酒、吸毒等,对于缺乏明显危险因素的青年缺血性脑卒中患者,应想到罕见的危险因素可能,如先天性卵圆孔未闭、血管炎、肿瘤、遗传性单基因病等,结合其临床特点和及早完善相关检查以明确病因,早期针对病因加强预防与治疗,降低缺血性脑卒中的发病率。

参 考 文 献

- [1] Griffiths Dayna, Sturm Jonathan. Epidemiology and etiology of young stroke[J]. Stroke Res Treat, 2011 (3): 209370.
- [2] Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention[J]. Vascular Health & Risk Management, 2015, 11 (2): 157-164.
- [3] Ojha R, Huang D, An H, et al. Distribution of ischemic infarction and stenosis of intra- and extracranial arteries in young Chinese patients with ischemic stroke[J]. BMC Cardiovasc Dis-

- ord, 2015, 15(1):158.
- [4] 宋晓微, 薛素芳, 李潇颖, 等. 青年缺血性脑卒中患者脑动脉狭窄的分布特点及病因分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(3):142-147.
 - [5] Turk S, Levy I, Albuquerque C, et al. Influence of patient age and stenosis location on wingspan in-stent restenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(1):23-27.
 - [6] Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology a systematic review[J]. *Stroke*, 2009, 40(4):1082-1090.
 - [7] Krause N, Duckles P, Pelligrino A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2006, 101(4):1252-1261.
 - [8] Jacobs S, Boden-Albala Bernadette, Lin Feng, et al. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study[J]. *Stroke*, 2002, 33(12):2789-2793.
 - [9] Pathak Barnett, Sloan A. Recent racial/ethnic disparities in stroke hospitalizations and outcomes for young adults in Florida, 2001-2006[J]. *Neuroepidemiology*, 2009, 32(4):302-311.
 - [10] Morikawa Y, Nakagawa H, Naruse Y, et al. Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area: the Oyabe study[J]. *Stroke*, 2000, 31(7):1583-1587.
 - [11] Kissela Brett, Schneider Alexander, Kleindorfer Dawn, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks[J]. *Stroke*, 2004, 35(2):426-431.
 - [12] Ferro M, Massaro R, Mas Louis. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults[J]. *The Lancet Neurology*, 2010, 9(11):1085-1096.
 - [13] Bousser Germaine, Welch Michael. Relation between migraine and stroke[J]. *The Lancet Neurology*, 2005, 4(9):533-542.
 - [14] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1):111-128.
 - [15] Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults[J]. *Stroke*, 2002, 33(8):1956-1962.
 - [16] Boysen G, Brander T, Christensen H, et al. Homocysteine and risk of recurrent stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34(5):1258-1261.
 - [17] Arboix Adri, Ali Josefina. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2010, 6(3):150-161.
 - [18] Vahedi K, Amarenco P. Cardiac causes of stroke[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2000, 2(4):305-317.
 - [19] Lamy C, Mas JL. Reclinal and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale-response[J]. *Stroke*, 2002, 33(9):2150.
 - [20] Dash Deepa, Bhashin Ashu, Pandit Kumar, et al. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in North India[J]. *Journal of stroke*, 2014, 16(3):173-177.
 - [21] Larrue V, Berhoun N, Massabau P, et al. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults[J]. *Neurology*, 2011, 76(23):1983-1988.
 - [22] Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden[J]. *Stroke*, 1997, 28(9):1702-1709.
 - [23] Lindsberg J, Grau J. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34(10):2518-2532.
 - [24] Dharmasaroja A, Muengtaweepongsa Sombat, Lechawanich Chutima, et al. Causes of ischemic stroke in young adults in Thailand: a pilot study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(3):247-250.
 - [25] Park TH, Ko Y, Lee SJ, et al. Identifying target risk factors using population attributable risks of ischemic stroke by age and sex[J]. *Journal of stroke*, 2015, 17(3):302-311.
 - [26] Spengos K, Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45-the Athens young stroke registry[J]. *European Journal of Neurology*, 2010, 17(11):1358-1364.
 - [27] Von Sarnowski Bettina, Putaala Jukka, Grittner Ulrike, et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study[J]. *Stroke*, 2013, 44(1):119-125.
 - [28] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke[J]. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993, 24(24):35-41.
 - [29] Renna R, Pilato F, Profice P, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(3):E221-E227.
 - [30] Sloan A, Kittner J, Feaser R, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study[J]. *Neurology*, 1998, 50(6):1688-1693.
 - [31] Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke[J]. *Stroke Res Treat*, 2011(2011):615218.
 - [32] Bohlega Saeed. Novel mutation of the notch3 gene in Arabic family with CADASIL[J]. *Neurol Int*, 2011, 3(2):e6.
 - [33] Liem K, Oberstein A, Van Der Grond Jeroen, et al. CADASIL and migraine: A narrative review[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(11):1284-1289.
 - [34] Navi B, Reiner S, Kamel Hooman, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(2):291-300.
 - [35] Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology[J]. *Stroke*, 2012, 43(11):3029-3034.
 - [36] Savarese G, Ferri C, Trimarco B, et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(8):707-714.
 - [37] Rutten-Jacobs LA, Maaijwee NM, Arntz RM, et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: The FUTURE study[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(4):592-601.
 - [38] Zhang Bin, Pu Shuxiang, Zhang Weizhi, et al. Sex differences in risk factors, etiology, and short-term outcome of cerebral infarction in young patients[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2):420-425.