

# 基于真实世界研究的18~50岁人群急性缺血性卒中影响因素

孙爽爽<sup>1,2,3</sup>, 仇率杰<sup>1,2,3</sup>, 张伯韬<sup>1,2,3</sup>, 袁莹<sup>1,2,3</sup>, 于媛媛<sup>2,4</sup>, 薛付忠<sup>1,2,3</sup>

(1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院医学数据学系,山东 济南 250012;

2.国家健康医疗大数据研究院,山东 济南 250003; 3.山东大学齐鲁医院,山东 济南 250012;

4.山东大学数据科学研究院,山东 济南 250100)

**摘要:**目的 探讨真实世界中18~50岁人群急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)的影响因素。方法 依托山东省国家健康医疗大数据研究院的齐鲁全生命周期电子健康研究型数据库(Cheeloo Lifespan Electronic Health Reserch Data-library, Cheeloo LEAD),选取2012—2022年18~50岁首次诊断为AIS且有完整体检数据的个体组成AIS组,根据年龄、性别1:2筛选非AIS个体作为非AIS组,采用多因素Logistic回归分析筛选与AIS发生相关的影响因素,旨在从真实世界中综合评价AIS发病的影响因素;利用列线图展示各影响因素的具体贡献,通过受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)评价模型的效果。结果 女性、吸烟、BMI升高、高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血脂症、睡眠障碍、焦虑、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、高同型半胱氨酸血症、卵圆孔未闭、心脏瓣膜病、偏头痛、风湿类疾病和脑出血是影响AIS的独立危险因素。基于此项17种危险因素建立的列线图模型AUC为0.803。结论 在18~50岁人群中,AIS的发生与多系统疾病及生活方式因素显著相关,涵盖代谢性疾病(如高血压、糖尿病)、心血管疾病、精神神经障碍(如睡眠障碍、焦虑)及慢性炎症性疾病等。**关键词:**急性缺血性卒中;影响因素;真实世界;列线图;预测模型

中图分类号:R743.3

文献标志码:A

## Influencing factors of acute ischemic stroke in population during 18-50 years old: a real-world study analysis

SUN Shuangshuang<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Shuaijie<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Botao<sup>1,2,3</sup>, YUAN Ying<sup>1,2,3</sup>,  
YU Yuanyuan<sup>2,4</sup>, XUE Fuzhong<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Medical Dataology, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. National Institute of Health and Medical Big Data, Jinan 250003, Shandong, China;

3. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

4. Data Science Institute, Shandong University, Jinan 250100, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To investigate the factors that contribute to the occurrence of acute ischemic stroke (AIS) in individuals aged 18 to 50 years in real-world settings. **Methods** This study employed data from the Cheeloo Lifespan Electronic Health Research Data-library (Cheeloo LEAD), housed within the National Health and Medical Big Data Research Institute of Shandong Province. The AIS group comprised individuals aged between 18 and 50 years who had been newly diagnosed with AIS during 2012-2022 and who had complete physical examination data. The non AIS group consisted of individuals without AIS, matched at a ratio of 1:2 by age and sex. Multivariate Logistic regression analyses were conducted to identify factors associated with the occurrence of AIS. A nomogram was constructed to illustrate the contribution of each factor, and the model's performance was evaluated using the area under the receiver operating char-

收稿日期:2024-06-21

基金项目:国家自然科学基金重点项目(82330108);国家自然科学基金面上项目(82173625);山东省重点研发计划项目(2021SFGC0504);中国博士后科学基金(2022M721921);山东省青年基金(ZR2023QH236)

通信作者:薛付忠。E-mail:xuefzh@sdu.edu.cn

于媛媛。E-mail:yu\_yy\_1993@163.com

acteristic curve (AUC). **Results** A total of 17 independent risk factors for AIS were identified, including female sex, smoking, elevated body mass index (BMI), hypertension, diabetes mellitus, coronary atherosclerotic heart disease, hyperlipidemia, sleep disorders, anxiety, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, hyperhomocysteinemia, patent foramen ovale, valvular heart disease, migraine, rheumatic diseases, and intracerebral hemorrhage. A nomogram model was developed based on these risk factors, achieving an AUC of 0.803. **Conclusion** Among people aged 18 to 50, the occurrence of AIS is significantly associated with multi-system diseases and lifestyle factors, including metabolic diseases (such as hypertension and diabetes), cardiovascular diseases, mental and neurological disorders (such as sleep disorders and anxiety), and chronic inflammatory diseases, and so on.

**Key words:** Acute ischemic stroke; Influencing factors; Real-world study; Nomogram; Prediction model

18~50岁年龄段的急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)发病数占缺血性卒中患者总数的10%~20%。近年来,该年龄段AIS发病率呈现逐年上升的趋势<sup>[1-2]</sup>。尽管18~50岁AIS在卒中发病中相对少见,但其具有致残率、复发率和死亡率高的特性,对患者的健康和生活质量影响较大。真实世界中18~50岁AIS人群有更广泛的危险因素,涉及遗传因素、动脉疾病、心脏疾病、炎症性疾病以及代谢性疾病等多个方面<sup>[3-4]</sup>。此外,当代年轻人因工作原因压力增大、肥胖、吸烟、酗酒、焦虑和睡眠障碍等的发生率上升,这些因素也进一步增加卒中的发病风险。对于18~50岁AIS患者,应综合考虑其个体情况,加强风险评估、早期干预和长期管理<sup>[5]</sup>。目前,对18~50岁AIS大型真实世界的巢式病例对照研究相对较少且影响因素选取较为单一,本研究系统回顾传统的卒中影响因素20种,旨在从真实世界中综合评价多种影响因素对该年龄段AIS发病的影响,并利用列线图展示各影响因素对卒中发生的具体贡献。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究依托国家健康医疗大数据研究院山东省健康医疗大数据平台的齐鲁全生命周期电子健康研究型数据库(Cheeloo LEAD)的体检数据及电子病历信息。纳入标准:①AIS组,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中AIS的诊断标准<sup>[6]</sup>;非AIS组,除诊断为AIS以外的人群;②年龄18~50岁。排除标准:①患有肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、食道癌、肾癌的人群;②合并心力衰竭、肝衰竭、急性呼吸窘迫综合征和肾衰竭严重功能不全者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 研究设计

本研究基于巢式病例对照研究设计,选取2012

年1月1日至2022年12月31日期间18~50岁首次诊断为AIS且有完整体检数据的患者7008例(AIS组),其中男4131例、女2877例,年龄(44.11±6.37)岁。根据年龄、性别1:2筛选非AIS人群作为非AIS组,共14016例,其中男8262例、女5754例,年龄(44.11±6.37)岁。通过该区域平台内的多次医疗、体检记录回顾传统卒中影响因素20种<sup>[1-2,4-5]</sup>,包括体检数据中的基线信息如年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史,以及根据国际疾病分类第10次修订本《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(ICD-10)编码定义的疾病史如高血压(I10)、糖尿病(E10、E11、E12、E13、E14)、冠心病(coronary heart disease, CHD)(I20、I21、I22、I23、I24、I25)、高脂血症(E78)、睡眠障碍(G47)、焦虑(F41)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)(J44)、哮喘(J45、J46)、风湿类疾病(M05.9、M45.9、M32.9、M35.0、M31.3、M33.2、M31.5、M34.9、D69.3、M35.9、D89.2、M07.9、I09.9)<sup>[7]</sup>、高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)(E72.101)、偏头痛(G43)、卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)(Q21.1)、脑出血(I61、I62)、心脏瓣膜病(valvular heart disease, VHD)(I34、I35、I36、I37、I38、I39、I05、I06、I07、I08)和房颤(atrial fibrillation, AF)(I48)。

#### 1.2.2 列线图

列线图,又称诺莫图,是一种将多因素Logistic回归模型中的多个指标整合在同一平面上的图表。这种图表通过刻度线段按比例绘制,根据各个因子的回归系数大小,对每个因子的取值水平进行赋分,直观表达模型中各变量之间的相互关系和对结果的贡献程度<sup>[8]</sup>。

#### 1.2.3 校准曲线

校准曲线,如果筛查风险等于实际风险,校准曲线与参考线重合。理想的筛查模式表现为校准曲线的斜率(Alpha: calibration-in-the-large, A)接近于0,斜率(Beta: calibration slope, B)接近于1。

### 1.2.4 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线

筛查模型的性能以 ROC 曲线下面积(area under the curver, AUC)作为判断标准。一般而言,  $0.7 < AUC \leq 0.8$  代表具有一定的筛查价值,  $0.8 < AUC \leq 0.9$  代表筛查性能良好,  $AUC > 0.9$  代表筛查效果很好。

### 1.3 统计学处理

采用 R.4.1.0 软件。正态分布的连续数值变量以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 分类变量以  $n(\%)$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。采用多因素 Logistic 回归分析筛选独立影响因素。绘制 ROC 曲线、校正曲线, 采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估模型的预测效能。检验水准  $\alpha = 0.05$  (双侧检验)。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

AIS 组与非 AIS 组除年龄和性别, 及饮酒史外, BMI、吸烟、高血压、糖尿病、CHD、高脂血症、睡眠障碍、焦虑、COPD、哮喘、风湿类疾病、HHcy、偏头痛、PFO、脑出血、VHD 和 AF 的组间差异均具有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

表 1 基线特征描述

Table 1 Description of baseline characteristics

变量	非 AIS 组	AIS 组	$t/\chi^2$	$P$
例数	14 016	7 008	—	—
年龄/岁	44.11±6.37	44.11±6.37	—	—
性别			—	—
男	8 262(58.9)	4 131(58.9)		
女	5 754(41.1)	2 877(41.1)		
BMI	24.02±2.96	24.90±3.19	19.05	<0.001
吸烟史			5.45	<0.001
无	12 241(87.3)	5 929(84.6)		
有	1 775(12.7)	1 079(15.4)		
饮酒史			0.81	0.431
无	11 573(82.6)	5 732(81.8)		
有	2 443(17.4)	1 248(17.8)		
未提到	0(0.0)	28(0.4)		
高血压	1 175(8.4)	3 442(49.1)	66.56	<0.001
糖尿病	399(2.8)	1 395(19.9)	36.27	<0.001
CHD	236(1.7)	1 102(15.7)	32.54	<0.001
高脂血症	181(1.3)	1 131(16.1)	32.97	<0.001
睡眠障碍	86(0.6)	220(3.1)	12.95	<0.001
焦虑	95(0.7)	331(4.7)	16.90	<0.001
COPD	3(0.0)	47(0.7)	5.81	<0.001
哮喘	39(0.3)	93(1.3)	8.22	<0.001

续表

变量	非 AIS 组	AIS 组	$t/\chi^2$	$P$
风湿类疾病	33(0.2)	114(1.6)	4.82	<0.001
HHcy	7(0.0)	307(4.4)	11.81	<0.001
偏头痛	11(0.1)	70(1.0)	7.86	<0.001
PFO	3(0.0)	30(0.4)	4.95	<0.001
脑出血	42(0.3)	195(2.8)	13.20	<0.001
VHD	12(0.1)	54(0.8)	6.90	<0.001
AF	11(0.1)	56(0.8)	7.05	<0.001

### 2.2 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果表明, 与 18~50 岁 AIS 发生相关的独立影响因素共有 17 种, 包括: 女性、吸烟、BMI 升高和患有高血压、糖尿病、CHD、高脂血症、睡眠障碍、焦虑、COPD、哮喘、风湿类疾病、HHcy、偏头痛、PFO、脑出血、VHD ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis

变量	OR	95%CI	$P$
年龄	0.97	0.97~0.98	0.08
性别	0.68	0.63~0.73	<0.001
吸烟	1.15	0.98~1.23	0.01
BMI	1.04	1.02~1.05	<0.001
高血压	7.62	7.00~8.30	<0.001
糖尿病	4.13	3.60~4.75	<0.001
CHD	4.14	3.49~4.91	<0.001
高脂血症	2.38	1.75~3.24	<0.001
睡眠障碍	3.04	2.20~4.20	<0.001
焦虑	3.02	2.23~4.11	<0.001
COPD	6.95	1.80~26.84	0.004
哮喘	2.55	1.55~4.17	<0.001
HHcy	3.25	2.52~4.20	<0.001
PFO	10.67	4.12~27.60	<0.001
VHD	2.39	1.13~5.04	0.02
AF	1.31	0.57~3.04	0.53
偏头痛	5.81	3.51~9.61	<0.001
风湿类疾病	3.90	2.45~6.21	<0.001
脑出血	4.48	3.06~6.57	<0.001

### 2.3 独立影响因素列线图模型与验证

Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验及校准曲线分析结果显示, 列线图模型拟合较好, 见图 1。校准曲线的截距 ( $A = -0.006$ ) 和斜率 ( $B = 1.018$ ) 接近理想值 0 和 1, 表明模型预测值与实际观测值之间的差异较小, 具有较好的校准度, 见图 2。ROC 曲线分析结果显示, 独立影响因素列线图的 AUC 为 0.803, 95%CI: 0.796~0.810, 表明模型预测具有较高的准确性, 且能够良好地适应实际数据, 见图 3。

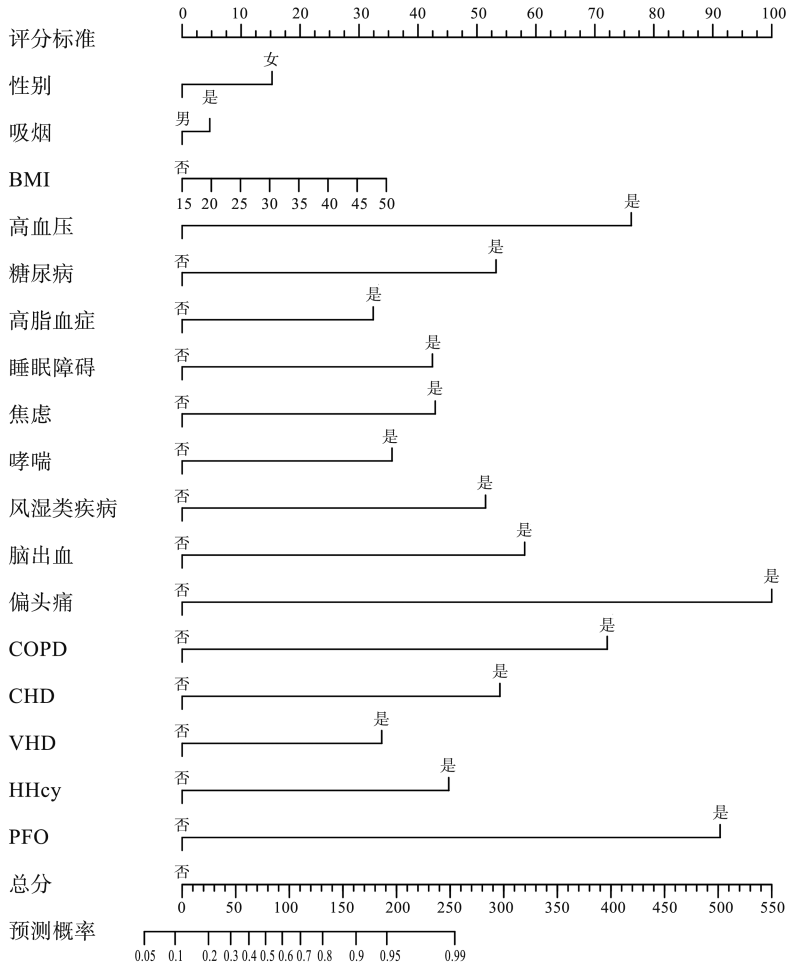


图1 列线图筛查模型  
Figure 1 Nomogram screening model

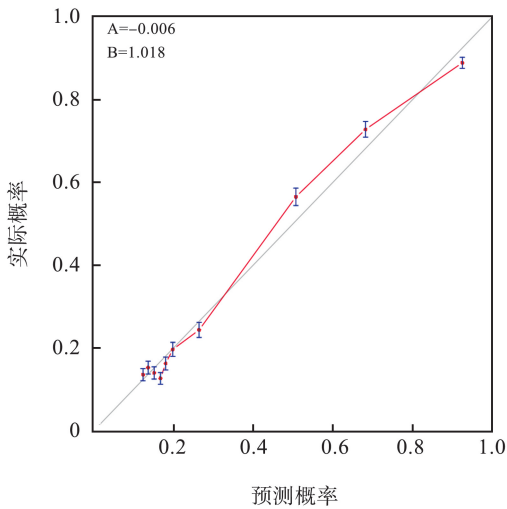


图2 列线图模型校准曲线  
Figure 2 Calibration curve for the nomogram model

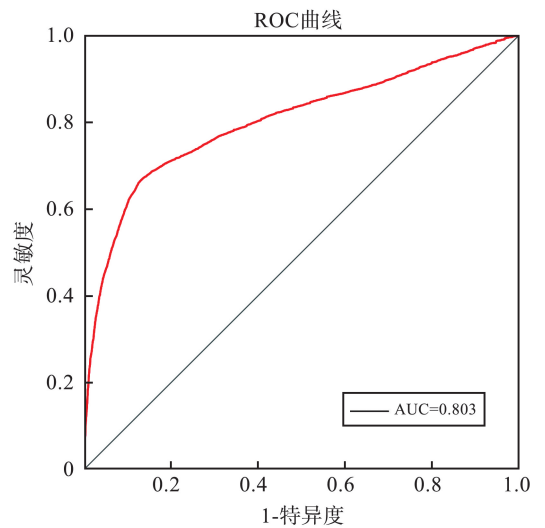


图3 列线图模型 ROC 曲线  
Figure 3 ROC curve for the nomogram model

### 2.4 年龄分组分析

如图4所示,46~50岁AIS的发病率显著增加。对人群进行分组,18~45岁年龄组9333例,

其中AIS组3111例、非AIS组6222例;46~50岁年龄组11691例,其中AIS组3897例、非AIS组7794例。

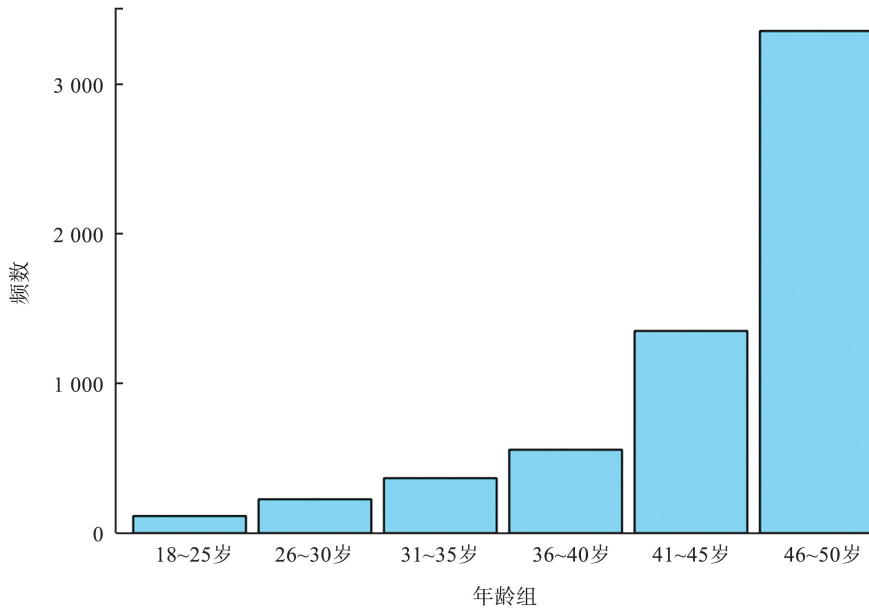


图4 年龄分布直方图

Figure 4 Histogram of age distribution

多因素 Logistic 回归分析结果表明,吸烟、COPD、VHD 与 46~50 岁人群 AIS 的发生风险相关 ( $P < 0.05$ ); 女性、BMI 升高、高血压、糖尿病、CHD、高脂血症、睡眠障碍、焦虑、哮喘、风湿类疾

病、HHcy、偏头痛、PFO、脑出血在 18~45 岁年龄组和 46~50 岁年龄组均与 AIS 风险相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表3 不同年龄组 AIS 影响因素多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Influence factors of AIS in different aged groups by multivariable Logistic regression analysis

变量	18~45 岁			46~50 岁		
	OR	95%CI	<i>P</i>	OR	95%CI	<i>P</i>
性别	0.64	0.57~0.72	<0.001	0.68	0.62~0.75	<0.001
吸烟	0.94	0.79~1.12	0.47	1.28	1.12~1.47	<0.001
BMI	1.04	1.02~1.06	<0.001	1.02	1.00~1.03	0.04
高血压	10.23	8.79~11.91	<0.001	6.46	5.82~7.16	<0.001
糖尿病	4.59	3.58~5.89	<0.001	3.83	3.24~4.52	<0.001
CHD	7.36	5.19~10.43	<0.001	3.38	2.78~4.12	<0.001
高脂血症	2.14	1.27~3.62	0.004	2.53	1.72~3.72	<0.001
睡眠障碍	3.63	2.22~5.94	<0.001	2.51	1.62~3.87	<0.001
焦虑	6.06	3.27~11.25	<0.001	2.27	1.59~3.26	<0.001
COPD	3.79	0.27~52.33	0.32	8.26	1.66~41.16	0.01
哮喘	2.61	1.20~5.50	0.01	2.39	1.23~4.66	0.01
HHcy	4.00	2.62~6.12	<0.001	2.81	2.03~3.89	<0.001
PFO	23.24	5.09~106.05	<0.001	4.71	1.26~17.63	0.02
VHD	1.85	0.48~7.14	0.37	2.97	1.19~7.41	0.02
偏头痛	8.92	4.16~19.14	<0.001	4.21	2.14~8.28	<0.001
风湿类疾病	4.96	2.20~11.19	<0.001	3.40	1.93~5.98	<0.001
脑出血	9.66	4.81~19.40	<0.001	2.92	1.85~4.63	<0.001

### 3 讨论

育龄期妇女相较于男性和非育龄期妇女口服避

孕药的情况较多,雌激素不仅会增加血液中凝血因子的浓度,降低抗凝血因子(如抗凝血酶)的活性,还会影响脂蛋白的代谢。有研究发现口服避孕药会增加心血管事件的发生率<sup>[9-10]</sup>。吸烟可能通过氧化性气

体、自由基和毒性物质引发内皮功能障碍、脂质氧化、炎症及凝血增强;烟草中的尼古丁还可能减少脑血流,增加 AIS 风险<sup>[1,11]</sup>。本研究对年龄进行亚组分析后发现,吸烟对 18~45 岁人群 AIS 的发病率没有显著影响,但对 45~50 岁人群,吸烟是一个危险因素,表明吸烟对 AIS 的危害可能是长期累积的结果。

BMI 升高通过多种途径增加了 AIS 的风险:

①BMI 升高容易引起血脂异常和动脉粥样硬化,导致血管堵塞风险上升;②BMI 升高常导致高血压,长期高血压会使血管壁变硬、变窄,增加血栓形成的可能性;③BMI 升高与胰岛素抵抗密切相关,从而增加糖尿病风险,而糖尿病患者的血管更容易受损;④过多的脂肪堆积还会释放炎症因子,加速动脉粥样硬化的进程,使动脉管腔逐渐狭窄,影响血液流动<sup>[12-14]</sup>。高血压通过加速动脉硬化、损伤血管内皮、诱发脑小血管病以及引发急性血压波动,直接或间接导致 AIS 的发生;此外,高血压与生活方式等因素的交互作用会进一步放大其对 AIS 风险的影响<sup>[14]</sup>。高血糖会损害血管内皮细胞,使血管变得更容易受损并形成动脉粥样硬化斑块<sup>[15-16]</sup>。CHD 通过动脉粥样硬化、炎症反应等多种机制增加 AIS 的发生风险,对于 CHD 患者,应特别关注脑血管的健康状态,早期筛查并积极控制共享的危险因素,如高血压、糖尿病和高脂血症,以预防 AIS 的发生<sup>[17]</sup>。

焦虑与睡眠障碍通过多重机制共同增加 AIS 风险:①焦虑可诱发睡眠障碍(如失眠和睡眠呼吸暂停),两者相互作用加剧炎症反应和氧化应激,导致血管内皮功能受损并加速动脉粥样硬化的进程;②焦虑和睡眠障碍还会激活交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴,引发血压波动、心率异常以及血栓形成,破坏昼夜节律和心血管系统稳态影响 AIS 的发生<sup>[18-19]</sup>。COPD 通过系统性炎症、氧化应激及心血管病变增加 AIS 风险,尤其是急性加重期显著升高炎症因子水平,诱发血管内皮损伤和血栓形成,是卒中的重要触发因素<sup>[20]</sup>;通过对年龄进行亚组分析,发现 COPD 对 18~45 岁人群的 AIS 发病没有显著影响,对 45~50 岁人群来说,COPD 是一个显著的危险因素,这表明 COPD 对 AIS 发病的影响可能是长期累积的结果。哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,全身炎症反应会加速动脉粥样硬化的进展,增加 AIS 风险;且哮喘患者常伴随低氧血症,导致血管内皮功能障碍和血栓形成;哮喘与 AIS 还有共同的危险因素,如肥胖、吸烟、和焦虑等,这些因素协同作用显著提高 AIS 发生率<sup>[21]</sup>。

HHcy 引发内皮功能障碍,削弱血管舒张能力,

促进动脉粥样硬化,导致血管狭窄和梗阻;并且可以引起血液高凝状态,加剧血栓形成,同时诱导炎症反应,进一步损伤血管;此外,HHcy 对脑小血管造成直接损害,与小血管闭塞性卒中密切相关;综合来看,HHcy 通过炎症、氧化应激和代谢紊乱等途径增加 AIS 发生的可能性<sup>[22-23]</sup>。PFO 可能导致右心室血液和左心室血液的混合,以及反常栓塞、高凝状态和解剖结构异常等多重机制显著增加 AIS 风险;研究表明尤其是在年轻患者中 PFO 与隐源性卒中之间存在显著关联<sup>[24-26]</sup>。偏头痛(尤其是伴先兆型)通过皮质扩布性抑制引发脑灌注减少、血管内皮功能障碍和炎症反应,增加 AIS 风险,遗传易感性可能加重这一关联;此外,偏头痛与吸烟、口服避孕药等危险因素叠加显著提高 AIS 发生率<sup>[27]</sup>。风湿类疾病,尤其是类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA),会导致慢性系统性炎症,炎症因子损伤血管内皮,促进动脉粥样硬化和血管炎发生;其次,RA 患者常伴高凝状态,如抗磷脂抗体综合征,增加血栓形成风险;系统性炎症是 RA 和 AIS 关联的核心机制<sup>[28-29]</sup>。脑出血引起的血肿会导致脑组织的局部缺血、缺氧和机械性损伤,被压迫的脑组织会释放炎症细胞因子和引起炎症反应的物质,导致神经元和神经胶质细胞的损伤,并加剧脑组织的炎症和损伤,这种炎症反应和损伤也会在一定程度上影响周围脑区的功能<sup>[30]</sup>。

综上,真实世界 18~50 岁年龄段 AIS 患者有更广泛危险因素,预防这些因素对减少 AIS 患病有十分重要的意义。本研究结果显示,女性、吸烟、BMI 升高、高血压、糖尿病、CHD、高脂血症、睡眠障碍、焦虑、COPD、哮喘、HHcy、PFO、VHD、偏头痛、风湿类疾病和脑出血是 AIS 的独立危险因素。

## 参考文献:

- [1] Boot E, Ekker MS, Putaala J, et al. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(4): 411-417.
- [2] Tu WJ, Wang LD, Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021 [J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 33. doi: 10.1186/s40779-023-00463-x
- [3] Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population[J]. Neurology, 2012, 79(17): 1781-1787.
- [4] Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9): 790-801.

- [5] Bukhari S, Yaghi S, Bashir Z. Stroke in young adults[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 4999. doi: 10.3390/jcm12154999
- [6] 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): 666-682. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] 车伟君. 痹祺胶囊在风湿类疾病治疗中的药理作用及研究价值[J]. *中国处方药*, 2023, 21(3): 148-152. CHE Weijun. Pharmacological effect and research value of Biqi capsule in the treatment of rheumatic diseases[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2023, 21(3): 148-152.
- [8] 李瑾, 侯侯, 王亚新, 等. 中国中老年群体脑卒中发病的影响因素探索及列线图模型构建[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(10): 865-871. LI Jin, HOU Hou, WANG Yaxin, et al. Exploring the influencing factors of stroke and constructing a nomogram prediction model in Chinese middle-aged and older population[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2024, 32(10): 865-871.
- [9] Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review [J]. *BMJ*, 2020, 371: m3502. doi:10.1136/bmj.m3502
- [10] Reddy V, Wurtz M, Patel SH, et al. Oral contraceptives and stroke: Foes or friends[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2022, 67: 101016. doi:10.1016/j.yfrne.2022.101016
- [11] Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Smoking and stroke: a Mendelian randomization study [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(3): 468-471.
- [12] 缪莹, 汪宇, 晏丕军, 等. 甘油三酯葡萄糖指数及其结合肥胖指标与中老年人群新发缺血性脑卒中的关系: 一项追踪 10 年的前瞻性队列研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(26): 3232-3239. MIAO Ying, WANG Yu, YAN Pijun, et al. Influencing factors of TyG and its combination with obesity indicators for new-onset ischemic stroke in middle-aged and elderly population: a 10-year follow-up prospective cohort study [J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(26): 3232-3239.
- [13] 叶春雅. 高血压人群体质指数与危险因素分析[J]. *中国城乡企业卫生*, 2024, 39(7): 108-110. YE Chunya. Analysis of body mass index and risk factors in hypertensive population[J]. *Chinese Journal of Urban And Rural Enterprise Hygiene*, 2024, 39(7): 108-110.
- [14] 马梅芳, 赵钰, 安永东, 等. 肥胖与 2 型糖尿病慢性并发症关系的研究进展 [J]. *中国医刊*, 2024, 59(10): 1067-1070. MA Meifang, ZHAO Yu, AN Yongdong, et al. Research progress on the relationship between obesity and chronic complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2024, 59(10): 1067-1070.
- [15] Maida CD, Daidone M, Pacinella G, et al. Diabetes and ischemic stroke: an old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2397. doi: 10.3390/ijms23042397
- [16] Wolf V, Abdul Y, Li WG, et al. Impact of diabetes and ischemic stroke on the cerebrovasculature: a female perspective [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 167: 105667. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105667
- [17] Sucharski HC, Koenig SN. Mechanisms of lipoproteins and reverse cholesterol transport in atherosclerotic cardiovascular disease [M]// Parinandi NL, Hund TJ. *Cardiovascular Signaling in Health and Disease*. Cham (CH): Springer, 2022: 343-365. doi: 10.1007/978-3-031-08309-9\_12
- [18] Korostovtseva L. Ischemic stroke and sleep: the linking genetic factors [J]. *Cardiol Ther*, 2021, 10(2): 349-375.
- [19] Hasan F, Gordon C, Wu DA, et al. Dynamic prevalence of sleep disorders following stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2021, 52(2): 655-663.
- [20] Ding CW, Wang RL, Gong XW, et al. Stroke risk of COPD patients and death risk of COPD patients following a stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2023, 102(47): e35502. doi:10.1097/MD.00000000000035502
- [21] Fang ZH, Li ZF, An ZY, et al. Meta-analysis of the association between asthma and the risk of stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 900438. doi: 10.3389/fneur.2022.900438
- [22] Pinzon R, Wijaya V, Veronica V. The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1144584. doi: 10.3389/fneur.2023.1144584
- [23] Wu XY, Zhou QG, Chen Q, et al. Association of homocysteine level with risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(11): 1861-1869.
- [24] Lucà F, Pino PG, Parrini I, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: integrated management [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 1952. doi:10.3390/jcm12051952