文章编号:1000-5404(2014)08-0825-05

论著

基于西方人群循证数据的脑卒中发病风险的系统分析

周 亮[1],程迪祥[2],刘 岭[1],张彦琦[1],伍亚舟[1],刘小钰[1],易 东[1] (400038 重庆,第三军医大学军事预防医学院卫生统计学教研室[1];400065 重庆,重庆邮电大学软件学院院办[2])

[摘要] **目的** 基于Meta分析结果,探讨疾病发病风险综合评价模型。**方法** 根据人群脑卒中发病危险因素队列研究和病例对照研究资料,利用Meta分析方法对危险因素的危险度进行合并,得到合并比值比(*OR*),从而建立Logistic风险评价回归模型。**结果** 最终纳入10个队列研究和5个病例对照研究,14个危险因素。通过数据筛选,有8个危险因素进本次模型,包括:BMI≥25.0 kg/m^2、SBP 120 ~ <140 mmHg、SBP≥140 mmHg、高血压病史、糖尿病病史、冠心病史、房颤和吸烟,其综合危险度为:1.19、1.15、1.55、2.20、1.99、1.40、1.51和2.05。**结论** 本研究以系统评价为基础建立西方人群脑卒中风险评价模型,有效地避免了人群样本量偏少的因素,建立的模型具有循证医学证据。

[关键词] 脑卒中;危险因素;西方人群;Logistic回归;风险评价模型
[中图法分类号] R181.23;R195.4;R743.3 [文献标志码] A

Integrated assessment model of stroke risk by logistic regression: a study based on evidence-based data of Western population

Zhou Liang[1], Cheng Dixiang[2], Liu Ling[1], Zhang Yanqi[1], Wu Yazhou[1], Liu Xiaoyu[1], Yi Dong[1] ([1]Department of Health Statistics, College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]School of Software Engineering, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing, 400065, China)

[**Abstract**] **Objective** Based on the result of meta-analysis, to explore the integrated assessment model of stroke risk. **Methods** Based on the data in the cohort studies and case-control studies of stroke, meta-analysis was used to combine risk degree of the factors, get the pooled odds ratio (OR), and then build the risk integrated assessment model by logistic regression. **Results** A total of 10 cohort studies and 5 case-control studies were included in this study, and 14 risk factors were studied. After screening, 8 factors were included in the model, including BMI ≥25.0 kg/m^2, SBP 120 to <140 mmHg, SBP ≥140 mmHg, hypertension, diabetes, CHD (coronary heart disease), AF (atrial fibrillation) and smoking (current), with pooled OR of 1.19, 1.15, 1.55, 2.20, 1.99, 1.40, 1.51 and 2.05, respectively. **Conclusion** Through the systematic review, the study builds an integrated assessment model of stroke risk in the Western population based on evidence-based data, avoiding the bias of small sample. The model has the practical significance in prevention of stroke in the Western population.

[**Key words**] stroke; risk factors; Western population; logistic regression; risk assessment model

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81172773, 30872184 and 30901242). Corresponding author: Yi Dong, E-mail: yd_house@hotmail.com

疾病发病风险综合评价模型,也称为危险预测模型。它是通过所收集的大量个人健康信息,分析建立生理状况、生活方式、环境、遗传等危险因素与健康状态之间的量化关系,预测个人在将来的一定时间内发生某种特定疾病或因为某种特定疾病导致死亡的可能性[1]。从发表的文献来看,关于疾病发病风险综合评价模型的研究在国内的开展已颇有历史,但是目前研究存在如下缺陷:①大规模队列研究数量较少;②横断面或回顾性研究所涉及地区、研究对象、时间不一;③针对同一疾病的不同研究中研究的危险因素种类不一;④样本量问题。因此,本研究使用Meta分析的方法计算疾病危险因素的综合危险度,并在此基础上建

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81172773,81202286,81273178)
[通信作者] 易 东,E-mail:yd_house@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140116.1055.004.html(2014-01-16)

立风险评估模型。由此建立的模型是以大量观察性研究为基础的,这不仅提高了健康风险评估模型的准确性与可靠性,也扩展了模型的应用范围。

脑卒中是世界第2大死亡原因,世界卫生组织于1982年在日内瓦制定的"MONICA"方案中,提供了脑卒中的确切诊断标准和分型原则[2-3]。关于脑卒中发病的危险因素的研究被大量报道[4-6]。但不同研究筛选出的危险因素集合存在差异,且风险因素评估模型也不相同。而很多评估模型都建立在本地区观察性研究的基础上,由于样本量不足,计算出来的危险度和建立的模型应用范围较小。因此,本研究将以西方人群脑卒中发病为研究背景,建立基于Meta分析结果的脑卒中风险综合评估模型。

1 材料与方法

我们按照观察性研究Meta-分析的标准(meta-analysis of observation studies in epidemiology, MOOSE)[7]为导向进行数据报告。同时制定了详尽的检索策略,以及纳入和排除标准。并按此标准纳入相关文献,同时以研究小组为单位进行数据提取。最后,合并效应统计量,同时以Logistic回归模型为基础,建立西方脑卒中人群风险评估模型。

1.1 文献检索

检索电子文献库:PubMed, EMBASE, Web of Science, Google scholar, 中国生物医学文献、中国生物医学期刊引文数据库以及Cochrane图书馆的CENTRAL资料库。检索策略:英文,"stroke" or "ischemic" or "hemorrhagic" and "observational study" or "cohort study" or "case-control study" and "risk factors" or "risk factors" or "incidence" or "mortality";中文,以"脑卒中"为主题词,"队列研究"、"病例对照研究"、"危险因素"、"发病"、"死亡"为关键词。同时手工检索第三军医大学图书馆会议资料。检索时间:建库起始年份至2013年9月。

1.2 纳入和排除条件

纳入标准:①纳入文献为西方人群队列研究和病例对照研究;②研究对象来源于社区、医院及其他营运机构,不限定性别、年龄及脑卒中类型,但不含并发其他感染或创伤的疾病;③纳入研究需提供:生理、生化指标、生活习惯、疾病史以及遗传等相关危险因素的危险度;④研究观测终点为发病;⑤疾病判断依据为国际专业诊断标准[8-9];⑥暴露组(或病例组)人群在基线资料及来源上要与非暴露组(或对照组)一致;⑦文献的内容提供比值比(odds ratio, *OR*)/相对危险度(relative risk, *RR*)或完整列联表资料。

排除标准:①排除可能存在基因与环境交互作用的人群,例如:美国亚裔人群;②排除重复发表、动物实验、综述及系统评价。

1.3 质量评价与数据提取

纳入的观察性研究以纽卡斯尔-渥太华评分守则为指导[10],进行综合质量评价。质量评价由两名研究员以盲法的形式对纳入文献进行质量评分,对有其中存在分歧的研究交由该小组第3名研究员评价,并获得最终评分结果。

仔细阅读纳入文献,对各项研究的第一作者、发表年份、研究样本量、研究类型、终点诊断指标、*OR/RR* 及95% *CI* 或列联表资料等信息提取(纳入文献中的单因素模型,通过以"年龄"为协方差调整的 *OR* 值及95% *CI*)。数据由两名研究员以盲法的形式进行独立提取,对有其中存在分歧的数据经咨询该小组第3名研究员,经过讨论商议达成一致。

1.4 统计分析

1.4.1 Meta分析 通过对纳入文献进行异质性 Q 检验,判断起异质性大小,若 $I^2 \geq 50\%$, $P < 0.1$,则采取随机效应模型进行合并;若 $I^2 < 50\%$, $P > 0.1$,则采取固定效应模型进行合并。最终以合并 *OR* 及其95% *CI* 作为最终效应指标,采用Stata 11.0软件进行合并。

1.4.2 Logistic回归模型 Logistic回归模型在病例对照研究资料的基础上计算危险因素的 *OR* 值,从而既可以评价危险因素对发病的危险度大小,还可以可用于发病预测。本研究采用Meta分析的方法计算脑卒中危险因素的综合危险度效应值,该效应值是建立在大量西方国家的病例对照和队列研究的基础上,纳入了大量人群的信息,弥补了样本量小和应用范围窄的缺陷,使得建立的评估模型更为可靠和准确。

以Logistic回归模型为基础,建立西方人群脑卒中健康风险评估模型:$\mathrm{Logit}(p) = \mathrm{Ln}(\frac{p}{1-p}) = \alpha + \beta_1 x_2 + \beta_2 x_2 + \cdots + \beta_i x_i + \cdots \beta_n x_n$,即 $p = \frac{e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \cdots + \beta_i x_i \cdots \beta_n x_n}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \cdots + \beta_i x_i \cdots \beta_n x_n}}$,式中 P 为个体患脑卒中的风险,"X_1, X_2 · · · X_i · · · X_n" 分别代表第1、2、... i ... n个危险因素,危险因素的回归系数 βi 以LnORi估计。常数项 α 以当地相关脑卒中的患病率估计,并根据发病率进行估计,本研究中假设患病率约等于发病率的3倍。α 的计算公式如下:$\alpha = \mathrm{Ln}(\frac{P_{oj}}{1-p_{oj}}) - \beta_1 \bar{x}_1 + \beta_2 x_2 + \cdots \beta_i \bar{x}_i + \cdots \beta_n \bar{x}_n$。式中 P_0 为患病率,$\bar{x}_1, \bar{x}_2, \cdots, \bar{x}_i, \cdots, \bar{x}_n$ 分别表示第1, 2, ... i ... n个危险因素在人群中的平均值,即平均暴露率。然而,在实际应用中,可能并未能全面而准确地掌握相关危险因素的人群平均值,在这种情况下,可以忽略模型常数项 α 的校正,直接以如下公式计算模型的常数项:$\alpha = \mathrm{Ln}(\frac{P_{oj}}{1-p_{oj}})$。这种简化模型的方法,增加了模型的实用性,但当评估人群中危险因素的阳性率很高或危险因素的危险度较大时,将高估患病的风险值[11]。

1.4.3 综合危险度效应值的选择 本研究我们将以失安全系数和 *OR* 值作为综合危险度效应值的选择依据。

失安全系数($N_{fs0.05}$)偏小时,表示研究的样本量太小或者各个研究之间差别太大。因此,将失安全系数作为是否进入模型的判别因素。失安全系数的计算公式:$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 n}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$; $Z = \sqrt{\chi^2}$; $\Sigma(Z/1.64)^2 - k$,其中k为纳入研究数,a, b, c, d, n分别代表四格表内的频数和总的观察频数。其次,当筛选出的 *OR* 值≈1(*OR* = 0.95 ~ 1.04)时,说明危险程度较小,也会考虑删除。

2 结果

2.1 文献纳入情况

最终,检索获得文献1 288篇,会议资料2篇。其中排除各电子文献库之间的重复纳入文献,还剩1 066篇;阅读文题后,排除941篇,还剩125篇(包括两篇会议资料)。阅读文献摘要,排除非列研究和病例对照研究队研究21篇、综述及系统评价15篇、动物实验3篇,还剩86篇。仔细阅读全文,排除71篇不符合标准的文献(研究对照存在基因与环境交互作用的12篇,无完整*OR*/*RR*值或完整列联表资料的21篇,非本研究调查的危险因素范围的29篇,未提及诊断标准的9篇),最终15篇文献进入本次系统评价(表1)。

2.2 系统评价结果

生化指标方面,共纳入3个因素,BMI、SBP和TC,其中BMI≥25 kg/m^2、SBP 120 ~ <140 mmHg和SBP≥140 mmHg对西方人群的发病都有影响($P<0.05$),合并*OR*值为1.19、1.15和1.55(表2)。

疾病史方面,共纳入9个因素,包括高血压、糖尿病及其他心脑血管疾病等。其中对西方人群的发病有影响的因素有($P<0.05$):高血压病史、糖尿病病史、高血脂病史、冠心病史、房颤和短暂性脑缺血发作,合并*OR*值为:2.20、1.99、1.08、4.66、1.40、1.51、2.09、1.88和1.67(表2)。

生活习惯方面,共纳入2个因素,包括吸烟和长期饮酒,只有吸烟对西方人群的发病有影响($P<0.05$),合并OR值为:1.26(一直吸烟)和2.05(现在吸烟)。见表2。

2.3 综合风险评价模型的建立

剔除还不能认为对脑卒中发病有影响的因素和失安全系数偏低及*OR*值≈1的因素(表2),根据系统评价合并的脑卒中风险因素的综合危险度,建立以两类人群脑卒中风险评估模型。本次研究,最终有8个因素进入模型(表2)。模型如下:$Logit(p)=\alpha+0.17X_1+0.14X_2+0.44X_3+0.79X_4+0.68X_5+0.33X_6+0.41X_7+0.71X_8$,X1、X2……X8分别是:BMI≥25.0 kg/m^2、SBP 120 ~ <140 mmHg、SBP≥140 mmHg、高血压病史、糖尿病病史、冠心病史、房颤、现在吸烟。

表1 纳入文献基本资料

纳入文献	发表年限	性别	国家	脑卒中类型	样本量	报道的危险因素
Thompson 等[a][12]	1989	女	英国	缺血型、出血型	1 209	高血压、心肌梗死、糖尿病
Shaper 等[b][13]	1991	男、女	英国	缺血型、出血型	7 735	吸烟
Rexrode 等[b][14]	1997	女	英国	缺血型、出血型	866	BMI
Feigin 等[a][15]	1998	男、女	俄罗斯	缺血型	574	BMI、吸烟、高血压、心肌梗死、糖尿病、TIA、心绞痛、冠心病、房颤
Simons 等[b][16]	1998	男、女	澳大利亚	缺血型、出血型	2 805	BMI、TC、SBP、吸烟、糖尿病、冠心病、房颤、高血脂
Berger 等[b][17]	1998	男、女	德国	缺血型、出血型	12 866	SBP、吸烟、高血压、糖尿病
McCarron 等[b][18]	2001	男、女	英国	缺血型、出血型	22 488	BMI、TC、SBP、糖尿病、心绞痛、房颤
Karttunen 等[a][19]	2002	男、女	芬兰	缺血型、出血型	150	吸烟、高血压、LVH
Smith 等[a][20]	2003	男、女	美国	缺血型、出血型	808	TC、吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、房颤
Rodgers 等[b][21]	2004	男、女	英国	缺血型、出血型	4 440	BMI、SBP、吸烟、高血压、心肌梗死、糖尿病、TIA、LVH、心绞痛、冠心病、房颤
Li 等[b][22]	2005	男、女	瑞典	缺血型、出血型	28 402	BMI、SBP、吸烟、糖尿病、冠心病
Weikert 等[b][23]	2007	男、女	德国	缺血型	25 538	吸烟、高血压、糖尿病、高血脂
Subramanian 等[a][24]	2009	男、女	加拿大	缺血型	8 489	吸烟、高血压、糖尿病、TIA、房颤、高血脂
Howard 等[b][25]	2011	男、女	美国	缺血型、出血型	1 842	SBP、吸烟、糖尿病、LVH、冠心病、房颤
Mogensen 等[b][26]	2012	男、女	丹麦	缺血型、出血型	988	吸烟、高血压、冠心病、房颤

a:病例对照研究;b:队列研究;BMI:体质量指数;SBP:收缩压;TC:总胆固醇;TIA:短暂性脑缺血发作

表2 Meta分析合并结果及失安全系数

危险因素	文献数量	合并OR	合并95% *CI*	*P*	∑Z	失安全系数
BMI(kg/m^2)						
<20.0		1.000	参考组			
20.0 ~ <25.0[a]	5	1.02	0.96 ~ 1.07	0.566	10.74	36.88653[b]
≥25.0[a]	3	1.19	1.13 ~ 1.25	0.000[c]	15.09	80.66244
SBP(mmHg)						
<120		1.000	参考组			
120 ~ <140[d]	5	1.15	1.11 ~ 1.20	0.000[c]	35.92	474.7168
≥140[d]	3	1.55	1.17 ~ 2.03	0.002[c]	33.14	405.3357
TC(mmol/L)[a]						
<4.84		1.000	参考组			
≥4.84	3	0.95	0.87 ~ 1.04	0.234	11.36	44.98096
高血压[d]						
否		1.000	参考组			
是	9	2.20	1.47 ~ 3.29	0.000[c]	38.74	548.00

续表

续表2

危险因素	文献数量	合并 *OR*	合并95% *CI*	*P*	∑Z	失安全系数
糖尿病[d]						
否		1.000	参考组			
是	11	1.99	1.52~2.61	0.000[c]	35.62	459.74
心肌梗死[d]						
否		1.000	参考组			
是	3	4.66	0.80~27.06	0.086	7.73	19.22[b]
冠心病[a]						
否		1.000	参考组			
是	7	1.40	1.09~1.79	0.008[c]	20.69	151.16
房颤[a]						
否		1.000	参考组			
是	9	1.51	1.00~2.28	0.048[c]	28.49	292.78
左心房肥大[c]						
否		1.000	参考组			
是	3	2.09	1.11~3.97	0.023[a]	9.02	27.25[b]
心绞痛[a]						
否		1.000	参考组			
是	3	1.88	1.33~2.65	0.000[c]	11.64	47.38[b]
短暂性脑缺血发作[c]						
否		1.000	参考组			
是	3	1.67	0.79~3.52	0.178	9.17	28.26[b]
吸烟						
否		1.000	参考组			
是[d]	6	1.26	1.05~1.51	0.013[c]	12.15	48.89[b]
曾经吸烟(戒烟)[a]	3	1.02	0.84~1.25	0.826	4.87	-1.18
现在吸烟[d]	8	2.05	1.64~2.57	0.000[d]	46.56	801.00
长期饮酒[d]						
否		1.000	参考组			
是	3	1.12	0.78~1.60	0.539	5.47	7.12[b]

a:合并采取固定效应模型;b:安全系数偏低(≤5k+10, k为纳入文献的篇数[27]);c:有统计学意义;d:合并采取随机效应模型

3 讨论

3.1 系统评价

系统综述是对多个临床研究进行综合的一种循证医学研究方法,它采用系统的方法鉴定相关的研究,对纳入研究的质量进行评价,对提取的资料进行定量分析或定性综合,为临床实践和医疗卫生决策提供真实可靠的科学证据[28]。本研究综合了西方各国学者的研究数据,共纳入15个有关人群脑卒中发病危险因素的观察性研究,各研究观察的样本量为866~28 402之间,共观察样本量119 200。研究对象中,有3个研究单纯针对缺血性脑卒中病例,12个研究是既包括缺血性病例也包括了出血性脑卒中。通过大样本的数据合并,结合严格的纳入排除标准,保证了Meta分析合并结果的可靠性。

3.2 健康风险评估模型应用

根据系统评价结果,建立了西方人群脑卒中风险评估模型。通过此模型,可计算社区居民患脑卒中的风险。但在实际操作过程中,除了需要了解当地脑卒中患病率/发病率,以及生化指标、生活习惯和疾病史外,还需要评估人群中各个危险因素的平均值,而此平均值往往不能准确地全面地掌握,在这种情况下,可以忽略模型常数项α的校正,直接以公式$\alpha = \mathrm{Ln}[P_{0j}/(1-P_{0j})]$计算模型的常数项。这种简化模型的方法,增加了模型的实用性[11]。

根据模型,假设通过查阅相关资料,A地B市C区的脑卒中发病率为14.5/10万,且该病在当地的患病率是发病率的3倍,那么计算个人换脑卒中风险方法如下:当地某中年男性,体检数据显示:BMI≥25.0 kg/m^2,SBP≥140 mmHg,有高血压和糖尿病病史、无冠心病、现在吸烟。根据风险评估模型,计算常数项$a = \mathrm{Ln}\left(\frac{14.5\times3/10\text{万}}{1-14.5\times3/10\text{万}}\right) = -10.04$;结合该男性危险因素的情况,其发病风险为$\mathrm{Logit}(p) = 10.04 + 0.17\times0.44\times1 + 0.79\times1 + 0.68\times1 + 0.71\times1 = -7.61$即$\frac{e^{-7.61}}{1+e^{-7.61}} = 495.22/10\text{万}$。那么,说明该男子罹患脑卒中的风险是地区内其他人群的11倍(495.22/43.5=11.38)。根据评估结果,建议该男性,适量运动、合理饮食和戒烟,并且定期进行体格检查,制定配套的个性化预防方案。

3.3 模型应用的意义

本研究利用循证医学与数学建模相结合的方式建立的健康风险评估模型,不仅可以应用于西方人群的脑卒中风险预测,还可以应用于其他人群和其他慢性病的风险预测。但是当评估人群中危险因素的阳性率很高或危险因素的危险度较大时,可能高估患病风险值[11]。

我们基于国外高质量文献数据建立的模型,除了对西方人群脑卒中发病的预防有现实意义外,还可以为下一步建立亚洲人群脑卒中健康风险评估模型提供新的思路。

参考文献:

[1] 刘爱萍. 健康风险评估[J]. 中华健康管理学杂志, 2008, 2(3): 176-179.

[2] Feigin V L. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 94-97.

[3] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 182-187.

[4] Putaala J, Metso A J, Metso T M, *et al*. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry[J]. Stroke, 2009, 40(4): 1195-1203.

[5] Flemming K D, Brown R D Jr. Secondary prevention strategies in ischemic stroke: identification and optimal management of modifiable risk factors[J]. Mayo Clin Proc, 2004, 79(10): 1330-1340.

[6] Grandner M A, Jackson N J, Pak V M, *et al*. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders[J]. J Sleep Res, 2012, 21(4): 427-433.

[7] Stroup D F, Berlin J A, Morton S C, *et al*. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting: meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group[J]. JAMA, 2000, 283(15): 2008-2012.

[8] Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report [J]. Bull World Health Organ, 1976, 54(5): 541-553.

[9] Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: classification of cerebrovascular disease III [J]. Stroke, 1990, 21(4): 637-676.

[10] Wells G A, Shea B, O'Connell D, *et al*. The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses[EB/OL]. [2012-06-15]http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nos_manual.pdf.

[11] 杨业春, 柳青. 人群大肠癌风险评价模型的探索性研究[J]. 循证医学, 2010, 10(2): 86-91, 97.

[12] Thompson S G, Greenberg G, Meade T W. Risk factors for stroke and myocardial infarction in women in the United Kingdom as assessed in general practice: a case-control study[J]. Br Heart J, 1989, 61(5): 403-409.

[13] Shaper A G, Phillips A N, Pocock S J, *et al*. Risk factors for stroke in middle aged British men[J]. BMJ, 1991, 302(6785): 1111-1115.

[14] Rexrode K M, Hennekens C H, Willett W C, *et al*. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women [J]. JAMA, 1997, 277(19): 1539-1545.

[15] Feigin V L, Wiebers D O, Nikitin Y P, *et al*. Risk factors for ischemic stroke in a Russian community: a population-based case-control study[J]. Stroke, 1998, 29(1): 34-39.

[16] Simons L A, McCallum J, Friedlander Y, *et al*. Risk factors for ischemic stroke: Dubbo study of the elderly[J]. Stroke, 1998, 29(7): 1341-1346.

[17] Berger K, Schulte H, Stogbauer F, *et al*. Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective cardiovascular muenster study[J]. Stroke, 1998, 29(8): 1562-1566.

[18] McCarron P, Greenwood R, Elwood P, *et al*. The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and speedwell collaborative studies II: risk factors for ischaemic stroke[J]. Public Health, 2001, 115(1): 12-20.

[19] Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, *et al*. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke[J]. Eur J Neurol, 2002, 9(6): 625-632.

[20] Smith M A, Risser J M, Lisabeth L D, *et al*. Access to care, acculturation, and risk factors for stroke in Mexican Americans: the Brain attack surveillance in corpus Christi (BASIC) project[J]. Stroke, 2003, 34(11): 2671-2675.

[21] Rodgers H, Greenaway J, Davies T, *et al*. Risk factors for first-ever stroke in older people in the north east of England: a population-based study[J]. Stroke, 2004, 35(1): 7-11.

[22] Li C, Engstrom G, Hedblad B, *et al*. Risk factors for stroke in subjects with normal blood pressure: a prospective cohort study [J]. Stroke, 2005, 36(2): 234-238.

[23] Weikert C, Berger K, Heidemann C, *et al*. Joint effects of risk factors for stroke and transient ischemic attack in a German population: the EPIC Potsdam study[J]. J Neurol, 2007, 254(3): 315-321.

[24] Subramanian G, Silva J, Silver F L, *et al*. Risk factors for posterior compared to anterior ischemic stroke: an observational study of the registry of the Canadian stroke network [J]. Neuroepidemiology, 2009, 33(1): 12-16.

[25] Howard G, Cushman M, Kissela B M, *et al*. Traditional risk factors as the underlying cause of racial disparities in stroke: lessons from the half-full (empty?) glass[J]. Stroke, 2011, 42(12): 3369-3375.

[26] Mogensen U B, Olsen T S, Andersen K K, *et al*. Cause-specific mortality after stroke: relation to age, sex, stroke severity, and risk factors in a 10-year follow-up study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): e59-e65.

[27] 石修权, 曹博玲. 用失安全系数判断发表偏倚的效果及对策[J]. 中国医学创新, 2012, 9(26): 134-136.

[28] 刘建平. 循证中医药临床研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 93-102.

(**收稿**:2013-10-28;**修回**:2013-12-20)

(编辑 王小寒)