

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

## 脑卒中预防与药物研发应用

王陇德

(中华预防医学会, 国家卫生健康委员会, 北京 100044)

脑卒中长期位居我国居民的疾病死因首位, 其发病率高、致残率高、致死率高、复发率高、救治费用高。我国近一半贫困是因病致贫和返贫, 其中脑卒中占疾病首位<sup>[1]</sup>。

当前我国人口老龄化加剧, 高血压等我国人群常见疾病的高危因素控制力度不足, 医疗资源分布不均衡。目前我国卒中患者约 1 200 万<sup>[1]</sup>, 居世界第一。同时, 我国卒中患者年轻化趋势明显, 近一半的患者为中年人, 形势严峻; 伤残人数和疾病负担的持续加快上升, 社会压力巨大。

“预防为主”是我国卫生工作的国策方针。防治工作关口前移, 重心下沉, 加快普及已有、可及、适宜的卒中防治技术, 加强成功经验推广, 势在必行。2018 年 80 位院士提出“减少百万新发残疾工程”<sup>[2]</sup>, 得到了党中央、国务院高度重视。习近平总书记、孙春兰副总理做出了重要批示。国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会已经具体组织开展 2019 年的脑卒中防治行动, 加快完善区域防治网络建设, 与有关部门、各级政府一道, 深入做好防病宣传, 对高血压、脑卒中等疾病加深认识, 改进治疗, 通过干预降低部分高危人群的发病风险, 更有效地减少发

病及残疾人群。这一行动将作为今后一个时期全国卒中防治的重要抓手, 旨在减少卒中发病及发病后的致残概率和严重程度, 降低因病造成的社会风险与家庭负担, 增进人民健康福祉。

另一方面, 顺应世界医药发展大趋势, 贯彻预防为主的思想, 以我国重大疾病防治和公共健康保障的需要为导向, 深化脑卒中的病因学防治机制的理论研究, 实现现代医药理论指导下, 系统研发与规范应用更加有效的防治药物, 为今后扭转我国心脑血管病整体发病率的上升趋势, 控制脑卒中导致的新发残疾和贫困, 奠定医药工作雄厚基础, 同时也能为世界提供借鉴, 做出中国贡献。这无疑是在当代, 利在千秋的一件大事。

### 1 脑卒中: 现状与危险因素及我国人群的特点

脑卒中(急性脑血管疾病)是脑部血管源性损伤所致脑部疾病急性发作的总称, 是因血管堵塞或破裂导致脑组织缺血缺氧, 进而造成神经元损伤或死亡的一系列疾病, 包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中和蛛网膜下腔出血等。据世界卫生组织(WHO)的数据, 脑卒中是世界第二大死因, 每



**【专家介绍】王陇德:** 中国工程院院士, 中华预防医学会名誉会长。原国家卫生部副部长。现兼任国务院推进政府职能转变和“放管服”改革协调小组专家组副组长, 健康中国行动推进委员会专家咨询委员会主任委员, 国家卫生健康委员会疾病预防控制专家委员会主任委员、脑卒中筛查与防治工程委员会副主任等职。

王院士长期从事流行病学、公众健康促进专业研究及卫生管理等工作。提出并领导组建了全国医疗机构传染病和突发公共卫生事件网络直报系统; 研究提出了以控制传染源为主的血吸虫病控制新策略; 提出并组织实施了全国“脑卒中筛查与防治工程”, 组建了全国脑卒中防治基地网络及直报系统, 在脑卒中防治拐点的中国策略的研究和探索上取得重要进展。在 *The New England Journal of Medicine* 等国内外学术期刊发表论文百余篇, 主编多部专著。曾获国家科技进步二等奖、联合国艾滋病规划署“应对艾滋病杰出领导和持续贡献”奖、世界卫生组织结核病控制“高川”奖和世界卫生组织“世界无烟日奖”等奖项。

年导致近 600 万人死亡<sup>[3]</sup>。中国脑卒中年发病率约为 3 451/1 000 000, 2017 年约 196 万人死于脑卒中, 存活人群大部分患有不同程度的残疾<sup>[1]</sup>。中国脑卒中中以缺血性脑卒中为主, 约占 70%, 出血性脑卒中约占 24%, 蛛网膜下腔出血约占 4%, 其他类型约占 2%<sup>[4]</sup>。《中国心血管病报告 2018》的数据显示, 2016 年脑卒中出院总人数超 780 万, 住院总费用 850 多亿, 造成巨大医疗负担<sup>[5]</sup>。

世界银行预测, 未来 20 年, 中国慢性病负担约一半在 65 岁以下人群, 40 岁以上人群中慢性病患者人数将增长 2~3 倍; 到 2030 年, 中国卒中患者人群将达到 3 177 万, 形势严峻<sup>[6]</sup>。2012 年我国慢性病调查显示, 排名第一的心脑血管病占慢性病死亡人数的 49.6%, 与癌症、慢性呼吸系统疾病一起占到了总死亡人数的 79.4%, 且其死亡数字仍在快速上升<sup>[7]</sup>。

《中国脑血管病防治指南 2007》《中国脑血管病一级预防指南 2015》《中国脑卒中防治报告 2018》指出, 脑卒中的危险因素包括高血压、血脂异常、糖尿病、心脏病、高同型半胱氨酸(Hcy)血症、颈动脉狭窄、吸烟、酒精摄入、不健康饮食、腹型肥胖、体力活动不足和心理因素等, 这些危险因素可以归因于中国高达 94.3% 的全部脑卒中, 分别归因于 95.2% 的缺血性脑卒中和 90.7% 的出血性脑卒中<sup>[1, 8-9]</sup>。高血压与其他主要危险因素共有, 可显著增

加脑卒中发生风险, 例如高血压与高 Hcy 血症共病时, 脑卒中发生风险可增加 28 倍<sup>[10]</sup>, 是我国脑卒中高危人群突出的临床和公共卫生问题<sup>[11]</sup>。本专题介绍了对这一问题更深入的认识。

表 1 汇总了药物可干预的脑卒中部分危险因素、预测患者人数和文献报道的相关风险。需要强调的是, 当代全球慢病防治的重要趋势是不断认识慢病相关的和人群相关的常见的高危因素, 重点开展以高危风险控制为介导的重要靶器官保护, 这是提高人群脑卒中及相关高危因素疾病防治效力和社会效益的终极目标, 进而缓解资源有限的压力。脑卒中一级预防, 无疑是降低脑卒中发病率和新发残疾的根本措施, 在我国尤其关键。

近年我国科学家在脑卒中病因学相关的高危因素的探索和认识上取得了一些重要突破, 为深化指导建立适合我国人群的脑卒中一级防治的诊断技术进步和治疗药物开发, 提供了系列循证基础; 在医学、药学、营养学、基础医学、分子生物学、预防医学、药物基因组学、统计流行病学方法学等广泛领域, 形成以脑卒中的病因学防治机制相关的交叉学科和大学科群, 为我国和世界脑卒中的早期防治策略研究以及更准确地应用、提高防治效力, 系统提供了科学技术支持及成功借鉴, 开启了医药研究相互促进纵深发展的可喜局面。

表 1 中国脑卒中的主要危险因素、人数和相关风险<sup>[1, 8-16]</sup>

Table 1 Major risk factors, patient numbers and relative risks of stroke in China

危险因素	中国患者人数	脑卒中风险
高血压	2.45 亿人	收缩压每升高 10 mmHg, 脑卒中发病风险增加 49%; 舒张压每升高 5 mmHg, 脑卒中发病风险增加 46%
心脏病	950 万人 (肺源性、风湿性和先天性)	有心脏病比无心脏病人群的脑卒中风险高 2 倍以上
心房颤动	750 万人	心房颤动是脑卒中的独立危险因素, 房颤患者的脑卒中发病率 (12.1%) 比非房颤人群 (2.3%) 高 5.3 倍
冠心病	1 100 万人	急性冠脉综合征发生后的脑卒中风险分析显示, ST 段抬高心肌梗死和非 ST 段抬高心肌梗死分别增加脑卒中风险 4.17 倍和 3.73 倍, 但风险随着时间推移而降低
心力衰竭	450 万人	心衰患者的缺血性脑卒中、出血性脑卒中、蛛网膜下腔出血的风险比普通人群高 1.5~2.1 倍、1.4~1.8 倍、1.1~1.7 倍
血脂异常	约 1.6 亿人	总胆固醇每升高 1 mmol·L <sup>-1</sup> , 脑卒中发生率增加 25%; 三酰甘油每升高 1 mmol·L <sup>-1</sup> , 缺血性脑卒中发生率增加 25%
糖尿病	1 亿人	糖尿病增加脑卒中风险 1 倍以上, 2 型糖尿病的脑卒中发生风险增加 2 倍以上, 20% 糖尿病患者最终死于脑卒中
高 Hcy 血症	与高血压共病约 1.83 亿人	血浆 Hcy 浓度是脑卒中的独立危险因素, 其每升高 5 mol·L <sup>-1</sup> 使脑卒中风险增加 59%; 当血浆 Hcy 浓度高于 10 mol·L <sup>-1</sup> 与高血压共病时 (又称 H 型高血压), 脑卒中发生风险可达正常人的 28 倍, 且人群存在差异性

高血压是脑卒中的主要危险因素。2016年 *Lancet* 发布数据，中国脑卒中导致的伤残调整寿命年 (disability adjusted life year, DALY) 72.9% 归因于高血压<sup>[17]</sup>。图 1 为中国脑卒中 DALY 归因的因素

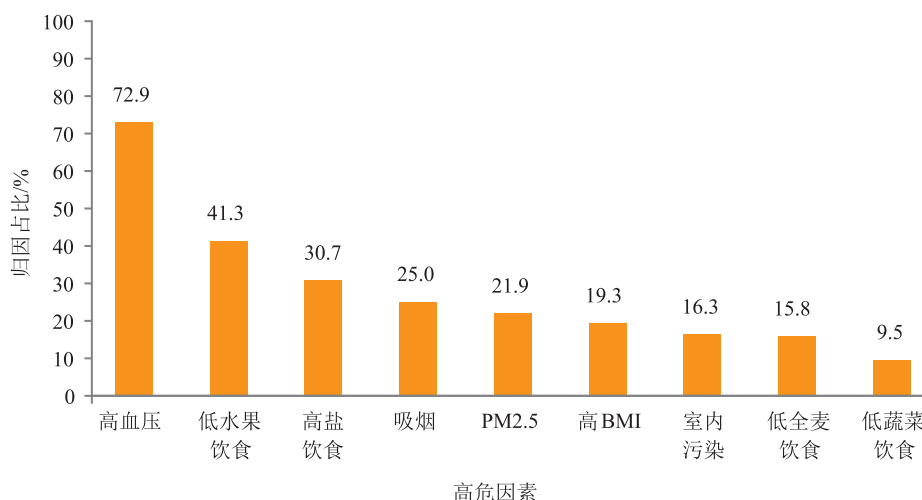


图 1 中国脑卒中伤残调整寿命年归因 (部分高危因素)

Figure 1 Risk factors for disability adjusted life year (DALY) of stroke in China (some high risk factors)

## 2 脑卒中预防：相关药物与效果、在我国防治工作中的应用

脑卒中相关药物或控制卒中的危险因素，或预防性防止血栓形成，均不同程度地发挥了对脑卒中的预防作用。

### 2.1 降压、降脂、降糖：传统“三高”治疗药物

根据《中国高血压合理用药指南 2018》，临床常用降血压药物包括血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、钙通道阻滞剂 (CCB)、血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)、利尿剂和肾上腺素  $\beta$  受体阻滞剂，它们通过降血压发挥预防脑卒中的作用。荟萃分析显示，降压药物每降低收缩压 10 mmHg，则脑卒中风险降低 26%；用于一级预防时降低脑卒中风险 26%，用于二级预防时降低脑卒中风险 25%<sup>[18-19]</sup>。长期降压还将降低心脑血管终点事件和总死亡率<sup>[20]</sup>。中国脑卒中一级预防研究 (CSPPT) 提示，高血压患者共有的高危因素未有效控制，不利于近期、中期和长期的降压达标<sup>[21]</sup>。

高胆固醇血症增加脑卒中风险。降脂药物每降低低密度脂蛋白 (LDL-C)  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  可使脑卒中风险降低 21%<sup>[22]</sup>。IMPROVE-IT 研究显示，他汀类

百分比<sup>[17]</sup>，除了使用药物控制部分危险因素外，预防脑卒中还应避免生活环境中已知的有害因素和不良生活习惯，培养健康生活方式。

联合胆固醇吸收抑制剂，可降低脑卒中风险 14%<sup>[23]</sup>。阻止低密度脂蛋白受体 (LDLR) 转运并降解而降低 LDL-C，可降低脑卒中风险 25%<sup>[24]</sup>。

糖尿病增加脑卒中风险。但降糖药物中有的有降低 2 型糖尿病患者的脑卒中风险作用<sup>[25-26]</sup>；也有的只降低心血管风险作用，未降低卒中风险，有的则两者降低风险作用均无<sup>[27-30]</sup>。治疗 2 型糖尿病的心血管结局试验 (SUSTAIN-6) 显示，同一降糖药物作为 1 周 1 次注射剂可降低心血管复合终点 (心血管致死、非致命性心梗或非致命性脑卒中) 风险 26%、非致命性脑卒中风险 39%，但口服制剂却未见此效<sup>[25, 30]</sup>。

### 2.2 抗凝药物

抗凝药物通过拮抗维生素 K 而减少凝血因子 II、VII、IX、X 的合成发挥抗凝血作用；随机试验荟萃分析显示，治疗房颤患者，降低脑卒中相对风险 64%<sup>[31]</sup>。新型口服抗凝血药中直接抑制凝血酶 (IIa)、直接抑制 Xa 因子，降低房颤患者的脑卒中风险和安全性可达到一致的预防效果<sup>[9, 32]</sup>。

### 2.3 治疗高同型半胱氨酸血症药物

高 Hcy 血症是我国常见的脑卒中高危因素。



Hcy 为一种含巯基的氨基酸，是蛋氨酸（主要来源于食物中的蛋白质）代谢过程的中间产物。叶酸进入体内后代谢生成 5-甲基四氢叶酸，通过传递甲基使 Hcy 再甲基化为蛋氨酸，形成一碳循环，从而降低血浆 Hcy 浓度。*Lancet* 荟萃分析显示，治疗中补充叶酸的患者中，降低 Hcy 达 20% 以上时，脑卒中风险降低 18%<sup>[33]</sup>。CSPPT 研究结果证明，高血压合并血浆 Hcy 升高 ( $>10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 人群同时降压降 Hcy 的复方用药方案，比单纯降压治疗显著降低脑卒中风险 23%<sup>[34]</sup>。荟萃分析进一步确认，对同类患者，与单纯降压治疗相比，采用固定剂量复方制剂或联合治疗，可使心脑血管事件绝对风险显著下降 12.9%<sup>[35]</sup>。

### 3 脑卒中预防：新药研发的挑战与思路

创新必然面临挑战。一些控制卒中危险因素较好的药物，例如某些降脂药可升高 HDL-C，但并无预防脑卒中的效果。某些类药物可降低三酰甘油，亦未证实其有利于预防卒中。此外，抗血小板或抗凝治疗在临床应用时，往往还需要平衡风险（出血副作用）与获益，掌控难度加大<sup>[36]</sup>。

脑卒中发病机制复杂、多因素参与，因此单独控制某一危险因素所带来的获益往往并不充分。WHO 提出对此类疾病的治疗，需要实现从“单独治疗危险因素”到“全面控制心血管疾病危险因素”的转变。针对多种危险因素的联合控制不失为一个研发方向。实际上，有些药物之所以能够降低糖尿病患者的脑卒中风险，不仅因为其具有降糖作用，同时也证实有明显降脂、减轻体质量的药理作用，这从另一个角度诠释了干预多种危险因素的优势<sup>[37]</sup>。

由于种族、饮食习惯等原因，我国脑卒中的危险因素与欧美国家的不完全一样。西方高血压合并高脂血症的患者比较多，冠心病多发，于是美国开发了用来联合降压和降脂多效复方，达到预防冠心病或心血管事件的目的<sup>[38]</sup>；我国高血压患者合并高 Hcy 血症的情况更多见，因此开发用于联合降压和降 Hcy 的多效固定复方，有助于达到预防脑卒中、降低其他血管事件风险的目的。中外双方均是针对国情和疾病谱，可谓异曲同工，共同推动控制心血

管多种危险因素的复方药物治疗模式。此外，复方能简化治疗方案，降低总费用，用于慢病防治更显优势<sup>[39]</sup>。

医药发展互为动力，在我国脑卒中一级预防领域药物研究与个性化精准应用方面取得了一定成果，顺应了当代我国和全球慢病防治的重大需求和发展趋势。生物学时代提供了高通量高技术手段，深化了对我国脑卒中的发生、发展、转归的机制/靶系统的认识水平，建立了诊断、预测、干预评价的生物标记物，精准地指导了药物研究与个性化应用，提高了不同特征人群的脑卒中预防和临床诊治的效果和安全性。2005 年美国 FDA 批准了第 1 代肿瘤靶向药物的基因检测法和药物，指导对某些易感基因过度表达的乳腺癌患者开展个性化治疗<sup>[40-41]</sup>。2011 年我国原国家食品药品监督管理局批准了全球首个基因诊断指导下个性化用药产品，帮助脑卒中发生风险更高的携带某易感基因纯合突变的高血压患者，选择使用个性化治疗，可提高依从性且更有效地降低脑卒中风险（下降首发风险 58%，高于一般高血压患者平均水平 21%）<sup>[34, 39, 42]</sup>。另外，用于预防脑卒中的抗凝药物可能存在疗效确切但治疗剂量窗较窄、过量副作用严重的平衡问题，需要个性化医学和精准医学研究成果指导优化剂量，根据患者个性化需求实现安全有效的合理防治<sup>[43-44]</sup>。

### 4 展望

随着生物医药技术不断发展和大数据时代的到来，药物研发领域也将迎来新的机会。我们应密切把握国际药物研发新趋势，同时要具有创新思维，以满足服务对象的预防和临床需求为导向，探索一条符合国情的发展道路。在脑卒中预防领域，除了关注新药开发，还应关注上述预防性药物的临床推广应用。本期介绍的我国伴有房颤的缺血性脑卒中患者有效的口服抗凝药，需要个性化安全用药培训来改变目前使用率仅 16.2%<sup>[45]</sup>的现状；我国易发生卒中的高血压合并高 Hcy 血症患者人群庞大，按照专家共识和合理用药指南，使用国产 1.5 类复方创新药，提高慢性病防治长期管理的依从性和满足协同干预的需要，是药物创新的趋势之一<sup>[46-48]</sup>，已在

荣成等示范区初显防治成效<sup>[48-50]</sup>; 要使全国脑卒中发病出现拐点, 遏制百万新发卒中带来的残疾和贫困, 还有待更多这样行之有效的措施应用、普及和推广和持续医药创新。

我国药监部门曾在深化药品审评审批改革、进一步鼓励药物创新的意见中指出, 国家鼓励以临床价值为导向的药物创新, 既关注物质基础的新颖性

和原创性, 更应重视临床价值的评判。目前医药研发全球化趋势越来越明显, 包括心血管病在内的慢性复杂疾病的药物治疗策略, 正由单一机制、单一靶点向多机制、多靶点协同治疗转移, 慢病长期综合防治的复方药物不失为一种策略。如何占得先机, 需要科研人员大胆探索, 需要临床和预防工作者勇于实践。

## 【参考文献】

- [1] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.
- [2] 王陇德. 聚焦卒中防治 减少百万新发残疾 [J]. 中华医学信息导报, 2019(14): 20.
- [3] World Health Organization. The top 10 causes of death[EB/OL]. (2018-05-24)[2019-08-12]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [4] Wang W, Jiang B, Sun H, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [5] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018 年》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [6] 世界银行. 创建健康和谐生活: 遏制中国慢病流行 [R]. 华盛顿: 世界银行, 2011: 9.
- [7] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告 (2015 年) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 33-36.
- [8] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 2007[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1-450.
- [9] 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. 中国脑血管病一级预防指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(8): 629-643.
- [10] Graham I M, Daly L E, Refsum H M, *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. *JAMA*, 1997, 277(22): 1775-1781.
- [11] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(2): 123-127.
- [12] 世界人口网. 中国 35 岁以上人口比例接近 70% [EB/OL]. (2015-01-22)[2019-08-12]. <http://www.renkou.org.cn/countries/zhongguo/2015/2540.html>.
- [13] Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, *et al.* Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1161-1168.
- [14] Yaghi S, Pilot M, Song C, *et al.* Ischemic stroke risk after acute coronary syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7): e002590. Doi: 10.1161/JAHA.115.002590.
- [15] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [16] Wald D S, Law M, Morris J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. *BMJ*, 2002, 325(7374): 1202. Doi: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
- [17] Feigin V L, Roth G A, Naghavi M, *et al.* Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 913-924.
- [18] Etehad D, Emdin C A, Kiran A, *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 957-967.
- [19] Mukete B N, Cassidy M, Ferdinand K C, *et al.* Long-term anti-hypertensive therapy and stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(4): 243-257.
- [20] van Vark L C, Bertrand M, Akkerhuis K M, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(16): 2088-2097.
- [21] Qin X, Li Y, Sun N, *et al.* Elevated homocysteine concentrations decrease the antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 166-172.
- [22] Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 453-463.
- [23] Cannon C P, Blazing M A, Giugliano R P, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [24] Du H, Li X, Su N, *et al.* Proprotein convertase subtilisin/kexin

- 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2019, 105(15): 1149-1159.
- [25] Marso S P, Bain S C, A Consoli, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [26] Gerstein H C, Colhoun H M, Dagenais G R, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130.
- [27] Hernandez A F, Green J B, Janmohamed S, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10157): 1519-1529.
- [28] Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
- [29] Bethel M A, Patel R A, Merrill P, *et al.* Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(2): 105-113.
- [30] Husain M, Birkenfeld A L, Donsmark M, *et al.* Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 841-851.
- [31] Hart R G, Pearce L A, Aguilar M I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [32] Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, *et al.* Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 268: 143-148.
- [33] Wang X, Qin X, Demirtas H, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [34] Huo Y, Li J, Qin X, *et al.* Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325-1335.
- [35] Wang W W, Wang X S, Zhang Z R, *et al.* A meta-analysis of folic acid in combination with anti-hypertension drugs in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 585. Doi: 10.3389/fphar.2017.00585.
- [36] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- [37] Marso S P, Bain S C, Consoli A, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [38] Zamorano J, Erdine S, Pavia A, *et al.* Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(4): 821-833.
- [39] Stampfer M, Willett W. Folate supplements for stroke prevention: targeted trial trumps the rest[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1321-1322.
- [40] Engel R H, Kaklamani V G. HER2-positive breast cancer: current and future treatment strategies[J]. *Drugs*, 2007, 67(9): 1329-1341.
- [41] Meric-Bernstam F, Johnson A M, Dumbrava E E I, *et al.* Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2033-2041.
- [42] 广东省药品监督管理局. 广东生物医药产业自主创新又添新成果 (00694124X/2011-00119)[EB/OL]. (2011-03-09)[2019-08-12]. [http://mpa.gd.gov.cn/gkmlpt/content/2/2104/post\\_2104371.html](http://mpa.gd.gov.cn/gkmlpt/content/2/2104/post_2104371.html).
- [43] Sterne J A, Bodalia P N, Bryden P A, *et al.* Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. *Health Technol Assess*, 2017, 21(9): 1-386.
- [44] Pan K L, Singer D E, Ovbiagele B, *et al.* Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e005835. Doi: 10.1161/JAHA.117.005835.
- [45] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. *中华内科学杂志*, 2013, 52(1): 76-82.
- [46] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南 (第2版) [J]. *中国医学前沿杂志*, 2017(7): 59-62.
- [47] Sun W, Sanderson P E, Zheng W. Drug combination therapy increases successful drug repositioning[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(7): 1189-1195.
- [48] 桑国卫. 我国仿制药比例高 新药研发需资本推动 [EB/OL]. (2015-07-20)[2019-06-05]. <http://www.nbd.com.cn/articles/2015-07-20/931466.html>.
- [49] 喻京英. 27位全国政协委员联名提案: 控制H型高血压要四招并举 [N]. *人民日报 (海外版)*, 2018-03-24.
- [50] 刘国恩. 关注“荣成模式”有效防控脑卒中 [EB/OL]. (2019-04-19)[2019-08-12]. <http://mini.eastday.com/a/190419233249143.html>.