

上海市南汇区卒中干预人群发病影响因素的病例-对照研究

王 艳¹, 黄久仪¹, 曹奕丰¹, 郭吉平¹, 杨永举¹, 俞学海¹, 沈凤英¹, 王桂清¹, 钱国正^{2*}

(1. 上海市脑血管病防治研究所, 上海 201318; 2. 第二军医大学长海医院生物医学工程研究室)

[摘要] **目的:**探讨卒中预防策略实施过程中影响卒中发病的主要因素。**方法:**在干预队列人群中,采取 1:2 病例-对照研究方法,选择随访期间(1999~2001 年)发生卒中的患者 402 例为病例组,选取未发生卒中的高危患者 804 例为对照组。比较病例组和对照组间脑血管血液动力学指标(CVHI)的差异,对研究因素进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。**结果:**病例组与对照组的 CVHI 积分均值分别为(31.85±20.01)分和(40.41±18.99)分($P<0.001$),且与卒中发病具有显著的剂量反应关系。单因素分析显示,高血压病是卒中发病的危险因素,服用重点干预药物是保护因素,其优势比 OR(95%CI)分别为 2.43(1.25,4.84)和 0.43(0.33,0.55)。多因素 Logistic 回归分析显示,被筛选进入回归方程的因素依然是高血压病史、服用重点干预药物和 CVHI 积分筛检。**结论:**影响卒中发病的主要危险因素是高血压病和 CVHI 积分降低的程度,服用重点干预药物可显著降低卒中发病风险。

[关键词] 脑血管意外;危险因素;病例对照研究**[中图分类号]** R 743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)02-0188-05

Factors influencing stroke in an intervention population in Nanhui county of Shanghai: a case-control study

WANG Yan¹, HUANG Jiu-yi¹, CAO Yi-feng¹, GUO Ji-ping¹, YANG Yong-ju¹, YU Xue-hai¹, SHEN Feng-ying¹, WANG Gui-qing¹, QIAN Guo-zheng^{2*} (1. Shanghai Institute of Cerebrovascular Disease Prevention and Treatment, Shanghai 201318, China; 2. Biomedical Engineering Research Division, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

[ABSTRACT] **Objective:** To explore the factors influencing the incidence of stroke in an intervention population. **Methods:** A community based population aged 35 years old or over was cluster sampled from Shanghai Nanhui county. Individuals with at least one risk factor of stroke were selected to receive a cerebral vascular hemodynamic index (CVHI) examination. The patients with CVHI score below 70 were defined as high risk population and they received an intensive intervention based on general intervention for 3 years (1999-2001). The present case control study included 402 stroke cases and 804 controls at high risk of stroke. The differences of CVHI were compared between 2 groups; the relationship between the studied factors and stroke was analyzed by univariate and multivariate Logistic regression. **Results:** The mean CVHI scores of case and control groups were 31.85±20.01 and 40.41±18.99, respectively ($P<0.001$). A significant dosage response was found between the decrease of CVHI score and the increase of stroke risk. Univariate analysis indicated that hypertension was the risk factor of stroke and taking key medication of intensive intervention was the protective factor of stroke, and their odds ratios (95% CI) were 2.43 (1.25,4.84) and 0.43 (0.33,0.55), respectively. Multiple factors analysis showed that hypertension, taking key medication for intensive intervention, and screening by CVHI score were the independent influence factors of stroke. **Conclusion:** The primary risk factors of stroke are hypertension and the decrease of CVHI score; taking key medication of intensive intervention can markedly decrease the risk of stroke.

[KEY WORDS] cerebrovascular accident; risk factors; case-control studies

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(2):188-192]

随着我国卒中防治形势的日趋严峻,研究适合我国国情的行之有效的卒中防治策略已经成为国家卫生决策部门的重要课题之一。卒中一级预防策略包括“大众普防策略”和“高危特防策略”。大众普防是在大众人群中实施健康教育,积极治疗和控制卒中危险因素,从而培养健康的行为与生活方式,使危险因素在人口分布中的危险度下降。高危特防是在大众普防的基础上通过检测查找卒中高危个体,并提供咨询、随访和早期治疗在内的保健监控^[1]。我

们通过逐步深入的研究,总结出一套在一般干预基础上进行“高危人群筛检-重点药物干预”的卒中预防方案。1999~2001 年,该方案在上海市南汇区进行了具体实施,现对南汇干预人群中卒中发病的影

[基金项目] 上海市政府专项基金[沪科合(99)第 005 号]. Supported by Special Fund of Shanghai Government (Shanghai Science and Technology Committee[1999], File No. 005).

[作者简介] 王 艳,助理研究员。

* Corresponding author. E-mail: GZQian@sohu.com

响因素进行研究和分析,旨在为卒中的高危预防提供参考依据和客观评价。

1 材料和方法

1.1 对象 以整群抽样的方法,抽取上海市南汇区 ≥ 35 岁常住人口 315 663 人进行基线调查,筛选出至少具有一项卒中危险因素(高血压病、冠心病、糖尿病病史、高血压或卒中家族史)暴露的易患人群 52 174 人,再通过脑血管血液动力学检测,筛检出积分值低于 70 分的卒中高危个体 18 271 例进行干预,每 6 个月复查随访 1 次。选择干预随访期间(1999~2001 年)发生卒中的 402 例为病例组;完全按照病例组的年龄、性别分布情况,以 1:2 的比例从上述高危干预人群中随机选取 804 例非卒中患者为对照组。

1.2 方法 巢式病例-对照研究设计。自行设计统一的调查表格,对整群抽取的研究对象进行调查和检测。调查内容包括一般人口学特征(年龄、性别、文化程度、职业、婚姻状况、劳动强度、本地居住时间等)、卒中常见危险因素(高血压、冠心病、糖尿病、家族史、吸烟史、饮酒史等),当场测量身高、体质量、血压水平,并检测左右共 10 对脑血管血液动力学指标(CVHI),检测指标包括平均血流量(Q_{mean})、平均血流速度(V_{mean})、最大血流速度(V_{max})、最小血流速度(V_{min})、脉搏波波速(WV)、特性阻抗(Z_{cv})、外周阻力(R_v)、动态阻力(DR)、临界压(CP)以及舒张压与临界压之差(DP),CVHI 积分方法同文献报道^[2]。

干预措施分为一般干预和重点干预,前者包括健康教育,改变不良生活习惯和行为方式,指导进行高血压、冠心病、糖尿病等主要危险因素的治疗和控制;后者为根据 CVHI 综合积分值,给予个体化改善脑血管功能的药物治疗方案(脑安胶囊 2~6 粒/d 不等),并依据复查结果调整药量。

随访期间发生的卒中病例,由乡村医生上报,专科医师复核,填报卒中病例报告表,内容包括发病时间、诱发因素、临床症状、诊疗机构、临床分型、诊断依据、疾病转归等。基线调查、干预措施指导及卒中病例核查等工作均由经过培训的神经内科医师完成,CVHI 检测由一名熟练的技师完成。检测仪器为麦登公司生产的 CBA CV-300 型脑血管血液动力学检测仪。

1.3 卒中及各危险因素的判定标准 卒中诊断根据 1986 年全国第二次脑血管病学术会议制定的标准。高血压病诊断标准为收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg和(或)正在服用降压药者。糖尿病诊断按照 1999 年 WHO 和国际糖尿病联盟(IDF)的标准。冠心病史及卒中或高血压家族史由患者提供,经区(县)级以上医院明确诊断者。以体质量指数(BMI = 体质量/身高²) ≥ 28 kg/m²为肥胖。每日吸烟 1 支,连续 1 年以上,视为吸烟。每周饮酒 ≥ 1 两,视为饮酒。

1.4 数据库建立和统计学处理 数据库为 Fox visual 6.0,以双输入法输入数据。应用软件为 SPSS 10.0 和 Epi-info 6.0,率或构成比的比较用 χ^2 检验,均数的比较用 t 检验或方差分析,多因素分析用 Logistic 回归方程。

2 结果

2.1 病例组和对照组的均衡性检验 病例组和对照组的年龄、性别相匹配,平均年龄均为(70.71 \pm 9.75)岁。卒中病例女性多于男性,65 岁以上年龄组高发。402 例卒中患者中,脑梗死 242 例(60.20%),脑出血 158 例(39.30%),蛛网膜下隙出血 2 例(0.50%),其中 69%有 CT 或 MRI 诊断结果。

2.2 病例组和对照组的 CVHI 比较 基线调查(卒中发病前)的统计分析结果显示,在各单项 CVHI 中,病例组的左右侧最小脑血流速度降幅最大,而外周阻力升幅最高($P < 0.001$)。病例组的 CVHI 综合积分值显著低于对照组($P < 0.001$)。详见表 1。

2.3 卒中发病影响因素的单因素分析 在被调查的因素中,高血压病、冠心病、糖尿病、高血压家族史、卒中家族史、肥胖、吸烟、饮酒、重点干预的优势比(OR)分别为 2.43、0.88、0.96、1.25、1.05、1.19、1.07、1.16、0.43(表 2)。病例组和对照组的 CVHI 积分分布见表 3,CVHI 积分与卒中发病间存在显著的剂量反应关系。

2.4 卒中发病影响因素的多因素分析 以卒中发病与否为应变变量,以年龄、性别、单因素分析中有意义的因素为自变量,导入非条件 Logistic 回归模型进行分析,最终被筛选进入回归方程的因素有高血压病史、CVHI 积分筛检和服药重点干预(表 4)。

表 1 病例组和对照组的脑血管血液动力学检测指标比较
Tab 1 Comparison of CVHI between the case and control groups

Index	Case group (n=402, $\bar{x} \pm s$)	Control group (n=804, $\bar{x} \pm s$)	t	P	Mean deviation	Variety extent
BMI(kg/m ²)	23.95±3.74	23.65±3.79	1.293	0.196	-0.30	-1.2%
SBP(p/mmHg)	161.44±24.10	154.19±21.09	5.126	0.000	-7.25	-4.5%
DBP(p/mmHg)	92.84±12.38	89.05±10.93	5.199	0.000	-3.78	-4.1%
MAP(p/mmHg)	117.20±15.00	112.57±13.49	5.231	0.000	-4.64	-4.0%
L-Q _{mean} (V/cm ³ ·s ⁻¹)	7.54±2.12	7.71±1.77	-1.376	0.169	0.17	2.2%
L-V _{mean} (v/cm·s ⁻¹)	13.10±4.07	13.88±3.42	-3.307	0.001	0.78	6.0%
L-V _{max} (v/cm·s ⁻¹)	30.05±8.98	31.15±8.00	-2.144	0.032	1.09	3.6%
L-V _{min} (v/cm·s ⁻¹)	4.75±2.20	5.35±2.16	-4.482	0.000	0.59	12.5%
L-WV(v/m·s ⁻¹)	30.79±16.06	27.86±12.09	3.227	0.001	-2.93	-9.5%
L-Zcv(Pa·s·m ⁻¹)	32.58±17.02	29.41±12.90	3.288	0.001	-3.17	-9.7%
L-Rv(Pa·s·m ⁻¹)	132.16±49.39	115.99±36.71	5.813	0.000	-16.17	-12.2%
L-DR(kPa·s·m ⁻¹)	43.99±20.92	40.28±19.18	2.983	0.003	-3.71	-8.4%
L-CP(p/kPa)	10.37±1.87	9.78±1.80	5.220	0.000	-0.58	-5.6%
L-DP(p/kPa)	1.97±1.10	2.09±1.19	-1.593	0.111	0.11	5.7%
R-Q _{mean} (V/cm ³ ·s ⁻¹)	7.14±1.97	7.38±1.79	-2.089	0.037	0.24	3.3%
R-V _{mean} (v/cm·s ⁻¹)	12.14±3.57	13.06±3.40	-4.359	0.000	0.92	7.6%
R-V _{max} (v/cm·s ⁻¹)	27.77±8.18	29.50±7.74	-3.597	0.000	1.73	6.2%
R-V _{min} (v/cm·s ⁻¹)	4.50±1.94	5.12±2.01	-5.094	0.000	0.62	13.7%
R-WV(v/m·s ⁻¹)	33.40±15.76	29.71±12.91	4.070	0.000	-3.70	-11.1%
R-Zcv(Pa·s·m ⁻¹)	35.34±16.67	31.36±13.79	4.131	0.000	-3.98	-11.3%
R-Rv(Pa·s·m ⁻¹)	141.01±50.45	123.55±40.40	6.036	0.000	-17.45	-12.4%
R-DR(kPa·s·m ⁻¹)	47.75±24.39	42.63±19.55	3.665	0.000	-5.12	-10.7%
R-CP(p/kPa)	10.27±2.02	9.75±1.78	4.601	0.000	-0.52	-5.1%
R-DP(p/kPa)	2.07±1.29	2.13±1.18	-0.720	0.472	0.05	2.6%
CVHI score	31.85±20.01	40.41±18.99	-7.119	0.000	8.56	26.9%

1 mmHg=0.133 kPa; L: Left; R: Right; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; MAP: Mean arterial pressure; Q_{mean}: Mean blood flow quantity; V_{mean}: Mean blood flow velocity; V_{max}: Maximal blood flow velocity; V_{min}: Minimal blood flow velocity; WV: Pulse wave velocity; Zcv: Characteristic impedance; Rv: Peripheral resistance; DR: Dynamic resistance; CP: Critical pressure; DP: Pressure difference; CVHI: Cerebral vascular hemodynamic

表 2 卒中发病影响因素的单因素分析
Tab 2 Univariate analysis of influence factors of stroke

Factors	Exposure	Case group (N=402, n)	Control group (N=804, n)	OR (95%CI)	χ ²	P
Hypertension	Yes	390	748	2.43(1.25, 4.84)	7.97	0.005
	No	12	56			
Coronary heart disease	Yes	55	123	0.88(0.61, 1.25)	0.56	0.456
	No	347	681			
Diabetes mellitus	Yes	23	48	0.96(0.55, 1.64)	0.03	0.863
	No	379	756			
Family history of hypertension	Yes	88	147	1.25(0.92, 1.70)	2.22	0.136
	No	314	657			
Family history of stroke	Yes	34	65	1.05(0.67, 1.65)	0.05	0.824
	No	368	739			
Obesity	Yes	60	103	1.19(0.83, 1.71)	1.02	0.312
	No	342	701			
Smoking	Yes	53	100	1.07(0.74, 1.55)	0.13	0.714
	No	349	704			
Drinking	Yes	40	70	1.16(0.75, 1.78)	0.50	0.480
	No	362	734			
Intervention measure	Intensive	138	443	0.43(0.33, 0.55)	46.27	0.000
	General	264	361			

表 3 CVHI 积分与卒中发病的剂量反应关系

Tab 3 Dosage response between CVHI scores and stroke

Score group (points)	CVHI score*		Dosage response [△]		
	Case group [N=402,n(%)]	Control group [N=804,n(%)]	OR (95%CI)	χ^2	P
0-	58(14.4%)	57(7.1%)	3.45(2.06,5.77)	26.05	<0.000 1
10-	84(20.9%)	84(10.4%)	3.39(2.13,5.39)	30.72	<0.000 1
20-	58(14.4%)	101(12.6%)	1.95(1.21,3.14)	8.36	0.004
30-	50(12.4%)	109(13.6%)	1.55(0.95,2.53)	3.51	0.061
40-	58(14.4%)	144(17.9%)	1.36(0.86,2.17)	1.91	0.167
50-	45(11.2%)	143(17.8%)	1.07(0.65,1.74)	0.07	0.786
60-	49(12.2%)	166(20.6%)	1.00	-	-

* $\chi^2=57.26, P<0.001$; [△] with Chi Square for trend, $\chi^2=52.53, P<0.001$

表 4 卒中发病影响因素的多因素分析

Tab 4 Multivariate Logistic regression of influence factors of stroke

Variables	B	S. E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Hypertension	0.688	0.334	4.244	0.039	1.991	1.034	3.832
Screening by CVHI score	-0.024	0.003	50.589	0.000	0.977	0.970	0.983
Taking key medicine for intensive intervention	-0.918	0.131	49.360	0.000	0.399	0.309	0.516
Constant	-0.189	0.357	0.279	0.597	0.828		

3 讨论

本研究对象为整群抽样的上海市南汇区 ≥ 35 岁常住人口,通过统一的基线情况调查、脑血管功能检测和综合积分评估,筛选出的卒中高危人群,病例组为该高危人群在随访过程中最终发生卒中的患者,因此具有较好的代表性。而对照组是根据病例组的年龄、性别分布情况,以1:2的比例同样选自上述高危人群,因此具有良好的代表性和可比性。故此,本研究结果具有较高的可信性。

当前,在我国城市和农村的死因排序中,卒中已列第一和第二位,同时成为人们因病致残的首要疾病,给患者及其家庭甚至社会均带来极大的打击和沉重的负担。为此,国内外学者长年致力于卒中危险因素的研究,获得了大量的证据,并针对这些危险因素制定了明确的防治指南和建议^[3-4],认为健康教育、健康促进和针对可改变危险因素进行积极的治疗和控制,可有效降低卒中的发病率和死亡率,这也是“大众普防策略”实施的一般干预措施的主要内容。20世纪90年代有学者提出,应该识别卒中高危或易感人群,将其作为特别干预对象,在一般干预的基础上进行药物的重点干预,即所谓的“高危特防策略”^[5]。目前临床主要根据卒中危险因素和TCD等检测来识别和筛选高危个体,但尚缺乏统一的筛检标准、简易的评估指标和客观的效能评价。在重点干预药物方面,评价应用较多、效果基本肯定的有

抗血小板或抗凝药物(阿司匹林、华法林)、抗高血压药物(普利类、噻嗪类)和调血脂药物(他汀类)等^[6-8]。但是,总体而言,国内外关于目前卒中预防常用方案的干预效果报道,各家结果不甚一致,究其原因,除干预措施不同外,可能还受到其他因素的影响。

我们的系列研究总结出的“高危人群筛检-重点药物干预”方案是以健康教育、危险因素指导治疗为基础,对具有危险因素暴露的易患个体进行脑血管血液动力学指标(CVHI)检测,根据CVHI综合积分评估卒中危险度,对筛选出的高危个体依据其病情严重程度,给予不同剂量重点药物进行强化治疗,预防或延缓卒中的发生^[9]。此项方案在上海炼油厂和上海市南汇区的实施过程中均取得了良好的效果^[10-11],方案中的关键点也是创新点——CVHI检测经过了科学的筛检试验评价^[12]。为了进一步分析卒中发病的影响因素,本研究以病例对照设计,分析了干预过程中影响卒中终点事件发生的主要因素。由于病例和对照组患者均为CVHI积分低于70分的卒中高危个体,危险因素的暴露情况基本相仿,因此,单因素分析结果显示,列入研究的诸多因素(高血压病、冠心病、糖尿病、高血压家族史、卒中家族史、肥胖、吸烟、饮酒、重点干预)中,仅高血压病史与卒中发病有显著的统计学联系,而服用药物重点干预是卒中的保护因素($P<0.01$)。但是,通过CVHI检测我们发现,危险因素暴露相当的两组患

者间存在明显的 CVHI 的差异,主要表现为病例组较对照组的脑血流速度减慢,脑供血量减少,大中血管弹性减退、小血管痉挛、微循环淤血程度加剧。其中变化幅度最大的指标是 V_{min} 和 R_v ,均在 12% 以上,远高于血压水平的差异程度(4%~4.5%)。另外,两组间 CVHI 积分的差异更为显著,病例组主要集中于 30 分以下,对照组则多在 40~70 分,降幅近乎 27%,而且积分值与卒中发病间存在明确的剂量反应关系。这些现象提示,若临床上发现患者 V_{min} 显著减低和(或) R_v 异常升高以及 CVHI 积分明显下降,则要高度警惕卒中的发生。多因素分析结果同样表明,高血压病史是卒中的独立危险因素,有效的 CVHI 筛检和重点药物干预可使卒中发病风险降低,这与我们先前的研究结果^[13]一致。

综上所述,本研究再次证实,影响卒中发病的最主要危险因素是高血压病和 CVHI 积分异常(降低)^[14]。卒中患者在发病前已经存在明确的血液动力学异常改变,通过 CVHI 检测可有效筛选出“高危”及“超高危”个体,依据 CVHI 综合积分可简便、直观地判断其危险度。针对这些患者应用重点药物进行“超早期”干预,可以有效降低卒中的发病风险。

[参考文献]

[1] 张晓明. 我国慢性病流行态势和预防策略[J]. 海峡预防医学杂志,2001,7:21-22.
 [2] 黄久仪,王桂清,沈凤英,等. 脑血管血液动力学积分与脑卒中风险的队列研究[J]. 中华流行病学杂志,2003,24:89-93.
 [3] American Heart Association. Primary prevention of ischemic stroke[J]. Circulation,2001,103:163-182.
 [4] 饶明俐.《中国脑血管病防治指南》摘要(一)[J]. 中风与神经疾

病杂志,2005,22:388-393.
 [5] D'Agostino R B, Wolf P A, Belanger A J, et al. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study[J]. Stroke,1994,25:40-43.
 [6] 黄一宁,谭铭勋. 首次卒中的预防——有关指南的审查以及全国卒中协会的共识报告[J]. 美国医学会杂志(中文版),1999,18:303-308.
 [7] Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke; double blind randomised trial[J]. BMJ,2002,324:699-702.
 [8] Sever P S, Dahlof B, Poulter N R, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm(ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet,2003,361:1149-1158.
 [9] 黄久仪,王桂清,曹奕丰. 脑血管血液动力学指标检测在卒中防治中的应用[M]//王桂清 主编. 卒中的监测与防治. 上海:上海科技教育出版社,2003:233-251.
 [10] 王慧娟,滕武,刘凯,等. 上海炼油厂脑卒中9年监测和干预效果[J]. 中华流行病学杂志,2002,23(增):152-155.
 [11] 王桂清,曹奕丰,沈凤英,等. 上海市南汇区35岁以上人群脑卒中干预效果评价[J]. 临床神经病学杂志,2002,15:200-203.
 [12] 黄久仪,郭佐,沈凤英,等. 脑血管血液动力学检测预警卒中的筛检试验评价[J]. 中华流行病学杂志,2002,23:383-386.
 [13] 林建明,施旋旋,王桂清,等. 上海市南汇区卒中高危人群筛检与重点干预同期对照研究[J]. 第二军医大学学报,2003,24:1000-1002.
 [14] 王桂清,王艳,沈凤英,等. 脑血液动力学指标和卒中危险因素与卒中患病风险的巢式病例对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2002,10:199-201.

[收稿日期] 2006-09-12 [修回日期] 2006-12-10
 [本文编辑] 孙岩

· 消息 ·

第二军医大学药学院苏定冯教授出任 CEPP 主编

第二军医大学药学院苏定冯教授日前应聘为 CEPP 杂志主编。

CEPP 是国际刊物“*Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (临床和实验药理与生理学)”的简称,在澳大利亚出版,由澳大利亚高血压研究委员会(the High Blood Pressure Research Council of Australia)和澳亚临床与实验药理学家和毒理学家学会(the Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists)主管,创刊至今已有 34 年历史。

苏定冯教授于 1994 年开始担任 CEPP 的编委,于 2005 年 6 月出任该杂志中国地区主编(Regional Editor),负责处理来自中国大陆的稿件。最近应聘为该杂志的主编(Editor-in-Chief)。

此外,苏定冯教授还担任美国“*Journal of Cardiovascular Pharmacology* (心血管药理学杂志)”编委,英国“*Clinical Science* (临床科学)”编辑部顾问,以及中国“*Acta Pharmacologica Sinica* (中国药理学报)”副主编。

(第二军医大学药学院药理学教研室供稿)