

· 现场调查 ·

中国人群中父母脑卒中史与脑卒中发病关系的前瞻性研究

张林峰 武阳丰 李莹 李贤 谢高强 赵连成

【摘要】 目的 探讨中国人群中父母脑卒中史与子代脑卒中发病的关系。**方法** 1992-1994 年在全国 12 组人群中分别整群随机抽取 1000~2000 人进行心血管病危险因素调查,并对心血管事件的发生情况进行随访观察,随访至 2005 年 6 月,平均随访 10.8 年。**结果** 15 131 例随访对象共发生脑卒中事件 370 例。在控制了年龄、性别后,父母双方均无脑卒中史者、仅父母一方有脑卒中史者、父母双方均有脑卒中史者发生脑卒中的相对危险分别为 1.00、1.74(1.33~2.29)和 3.61(1.86~7.01)。在进一步控制了基线时的吸烟、饮酒、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、体重指数和收缩压后,上述各组发生脑卒中的相对危险分别为 1.00、1.34(1.02~1.77)和 2.50(1.29~4.87)。**结论** 父母有脑卒中史者具有较高的发生脑卒中危险性,父母双方均有脑卒中者脑卒中发病危险的增加尤为显著。

【关键词】 脑卒中; 危险因素; 流行病学

A cohort study on parental history and risk factors of stroke in Chinese population ZHANG Lin-feng*, WU Yang-feng, LI Ying, LI Xian, XIE Gao-qiang, ZHAO Lian-cheng.* Department of Epidemiology, Fu Wai Cardiovascular Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy Science, Beijing 100037, China

Corresponding author: ZHAO Lian-cheng, Email: zhaolch@163.com

【Abstract】 Objective To assess the relationship between parental history and the incidence of stroke in Chinese populations. **Methods** A total of 15 131 individuals (7015 men and 8116 women, aged from 35 to 59 years) in China were enrolled and followed up from 1992 to 2005. Information on the parental history of stroke of the participants was collected at baseline study under face to face interview. Individuals were divided into three groups according to their parental history of hypertension: those with no parental history of hypertension (Group 1), those with only one parent having the history of hypertension (Group 2) and those with both parents having the history of hypertension (Group 3). The hazard ratio and its 95% confidence interval were calculated using the Cox proportional hazard model. **Results** There were 370 stroke events during 163 858 person-years of observation. After adjusting for age and sex, the hazard ratio on stroke for group 1, group 2 and group 3 were 1.00, 1.74(1.33-2.29), 3.61(1.86-7.01), respectively. After adjusting for age, sex, smoking, drinking, serum total cholesterol (TC), high density lipid cholesterol (HDL-C), fasting glucose, body mass index (BMI) and systolic blood pressure (SBP) in the model, the hazard ratio for stroke of those three groups were 1.00, 1.34(1.02-1.77), 2.50(1.29-4.87), respectively. **Conclusion** Individuals with parental history of stroke had a higher risk of stroke, and this was especially true for those with both parents having the history of stroke.

【Key words】 Stroke; Risk factors; Epidemiology

我国每年新发脑卒中 200 万人, 现患脑卒中 700 万人。脑卒中不仅对患者自身的健康和生活质量造成严重危害, 而且还可能影响到下一代的健康。因而, 阐明脑卒中对下一代的危害及其机制, 在下一

代中及早采取积极的预防措施具有重要意义。一些研究结果显示具有脑卒中家族史者患脑卒中的危险显著增加^[1-3], 然而, 这些结果主要是基于西方人群的研究资料, 由于研究设计、研究方法、研究人群等的差别, 研究结论也并不一致, 一些研究并未发现脑卒中家族史与脑卒中之间的关联^[4,5]。我国人群中脑卒中患者下一代脑卒中发病的危险如何, 目前国内仍未见有大规模样本人群前瞻性研究的报道。我们利用国家“八五”攻关期间建立的队列人群的随

基金项目: 国家“十五”科技攻关资助项目(2001BA703B01)

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院北京协和医科大学心血管病研究所阜外心血管病医院流行病学研究所(张林峰、李莹、李贤、谢高强、赵连成); 北京大学公共卫生学院(武阳丰)

通讯作者: 赵连成, Email: zhaolch@163.com

访资料来探讨我国人群中父母脑卒中史与脑卒中发病的关系。

资料与方法

基线心血管病危险因素调查于 1992 - 1994 年秋季统一进行,调查内容包括身高、体重、血压、血清总胆固醇(TC)、吸烟、饮酒、文化程度、心血管病家族史等^[6]。研究对象来自于我国不同地区、不同类型的 14 组人群,包括北京市首都钢铁公司、河北省迁安矿山、广州市船厂 3 组工人社区、北京市西城区、上海市静安区、黑龙江省哈尔滨市、四川省德阳市 4 组城市居民以及北京市石景山区、山西省孟县、陕西省汉中、江苏省金坛、广西区武鸣、广东省番禺 6 组农民和浙江省舟山渔民。每组人群中分别整群随机抽样约 1000 ~ 2000 人(35 ~ 59 岁,男女各半)进行调查。脑卒中家族史的调查采用询问的方法,询问患者父母脑卒中的患病情况,本文中有脑卒中家族史仅包括基线调查时明确回答父母一方或双方患有脑卒中的患者,对于回答不清楚父母是否患有脑卒中的患者则按父母无脑卒中中计算。

基线调查后对除四川省德阳市和黑龙江省哈尔滨市外的 12 组人群中无心血管病和恶性肿瘤病史者进行随访观察。随访采用统一的随访方案和诊断标准,从 1994 年起每两年进行一次。脑卒中事件的分类及诊断标准参见文献^[7]。脑卒中事件定义:急骤发展的局灶或全脑的脑功能障碍,持续时间 > 24 h(除非被外科手术或死亡所中断),除血管性原因外无其他明显原因,包括具有提示为蛛网膜下腔出血、脑内出血或脑缺血性坏死的临床症状与体征的病例。不包括一过性脑缺血(TIA)或因血液病引起的脑卒中(如白血病、红细胞增多症)及脑肿瘤或转移性肿瘤。因外伤造成的继发性脑卒中中除外。

所有参加研究人员都经过统一的培训和考核,数据输入采用两遍录入,并经过逻辑核对后由中国医学科学院流行病学研究室进行资料汇总、质量检查和统计分析。体重指数(BMI) = 体重(kg)/身高的平方(m²),吸烟率和饮酒率的计算仅包括现吸烟者和现饮酒者。根据随访对象父母的脑卒中史将研究对象分为 3 组:父母均无脑卒中史者、父亲或母亲一方有脑卒中史者以及父母双方均有脑卒中史者,均值间的比较采用方差分析,率的比较采用 χ^2 检验,以父母均无脑卒中史者为参照采用 Cox 比例风险

模型对脑卒中家族史与脑卒中发病的关系进行分析。

结 果

基线危险因素调查共调查 19 587 人,应答率为 91%。去除基线调查时已罹患脑卒中、冠心病或恶性肿瘤者,共对 17 329 人进行了随访,其中男性 8060 人,女性 9269 人。进入队列时,男性平均年龄为 46.3 岁,女性为 46.5 岁。截止最近的一次随访(2005 年 6 月),由于各种原因共失访 841 人,随访率为 95.1%,平均随访年限为 10.8 年。各项资料完整者共 15 131 例(占队列人群总数的 87.3%),其中男性 7015 例,女性 8116 例。本文仅对各项资料完整者的资料进行分析。到最近的一次随访(2005 年 6 月)为止,共发生脑卒中事件 370 例,其中缺血性脑卒中 266 例,出血性脑卒中 107 例,未分类脑卒中 6 例(8 例既有缺血性脑卒中事件又有出血性脑卒中事件,1 例发生一次缺血性脑卒中事件和一次未分类的脑卒中事件)。

表 1 分析了不同年龄组研究对象父母均无脑卒中史、父母一方有脑卒中史以及父母双方有脑卒中史者所占的比例,结果显示,除最后一组外,父母均无脑卒中史者的比例随研究对象年龄的增加而有所降低,而父母有脑卒中史者的比例则随研究对象年龄的增加而有所增加。

表 2 分性别对 3 组人群基线时的心血管病危险因素水平进行分析。由表 2 的结果可以看出,研究对象的年龄、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)水平、高血压患病率以及 TC 水平无论男性还是女性,按照父母均无脑卒中史、父母一方有脑卒中史、父母双方有脑卒中史的顺序渐次升高,女性的空腹血糖水平也按上述次序渐次升高;其中以 BMI、SBP、DBP 水平以及高血压患病率的升高尤为显著;年龄和 TC 水平中除女性仅父母一方有脑卒中者与父母双方均无脑卒中者之间的差异有统计学意义外,其余各组与父母双方均无脑卒中者之间的差异无统计学意义。吸烟率、饮酒率以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平不同组别之间虽有一定差别,但无一定规律性。

表 3 根据父母的脑卒中患病情况分性别对 3 组人群脑卒中事件的发生情况进行分析。由表 3 的结果可以看出,无论男性还是女性,脑卒中事件的发生率按照均无脑卒中史、父母一方有脑卒中史和父母

表1 研究对象父母脑卒中史与研究对象年龄的关系

研究对象年龄(岁)	父母脑卒中史											
	男 性						女 性					
	均无		仅一方有		均有		均无		仅一方有		均有	
	例数	比例(%)	例数	比例(%)	例数	比例(%)	例数	比例(%)	例数	比例(%)	例数	比例(%)
35~	1572	89.6	177	10.1	6	0.3	1818	91.1	165	8.3	12	0.6
40~	1329	88.5	165	11.0	8	0.5	1530	90.0	161	9.5	8	0.5
45~	1118	87.7	144	11.3	13	1.0	1317	88.5	155	10.4	16	1.1
50~	1072	84.5	182	14.3	15	1.2	1271	85.5	198	13.3	17	1.2
55~	1093	90.0	113	9.3	8	0.7	1261	87.1	175	12.1	12	0.8
合计	6184	88.2	781	11.1	50	0.7	7197	88.7	854	10.5	65	0.8

表2 队列人群基线时的心血管病危险因素水平

父母脑卒中史	年龄(岁)	吸烟率(%)	饮酒率(%)	BMI(kg/m ²)	SPB(mm Hg)	DPB(mm Hg)	高血压患病率(%)	TC(mg/dl)	HDL-C(mg/dl)	空腹血糖水平(mg/dl)
男性										
均无	46.3	68.2	49.6	22.2	122.4	79.4	9.7	177.8	50.3	86.5
仅一方有	46.6	67.2	48.1	23.2 ^b	126.5 ^b	82.8 ^b	18.4 ^b	178.0	47.7 ^b	89.3 ^b
均有	48.5	78.0	64.0 ^a	23.9 ^b	131.7 ^b	86.2 ^b	30.0 ^b	181.2	48.3	89.0
女性										
均无	46.3	6.9	5.0	22.9	121.7	77.2	10.2	178.1	52.3	88.0
仅一方有	47.6 ^b	10.2 ^b	4.7	24.2 ^b	128.0 ^b	80.8 ^b	19.4 ^b	181.3 ^a	51.4	91.3 ^b
均有	47.9	9.2	6.2	24.7 ^b	131.1 ^b	82.7 ^b	21.5 ^b	186.5	52.5	94.0

注：^a与父母均无脑卒中史者相比， $P < 0.05$ ；^b与父母均无脑卒中史者相比 $P < 0.01$

表3 队列人群脑卒中事件的发生率(/10 000 人年)

父母脑卒中史	脑卒中事件				合计	
	男性		女性		例数	发生率
	例数	发生率	例数	发生率		
均无	179	26.7	119	15.1	298	20.5
仅一方有	35	42.4 ^a	28	31.4 ^b	63	36.6 ^b
均有	3	59.3	6	94.4 ^b	9	78.8 ^b

注：^a与父母均无高血压史者相比， $P < 0.05$ ；^b与父母均无高血压史者相比， $P < 0.01$

均有脑卒中史的顺序渐次升高，除男性父母均有脑卒中史者与父母均无脑卒中史者之间的差异不具有统计学意义外，其余各组与父母均无脑卒中史者相比均具有统计学意义。

表 4 分析了控制不同因素后，不同脑卒中家族史各组发病的相对危险。结果显示与父母均无脑卒中家族史者相比，父母一方有脑卒中者及父母双方均有脑卒中家族史者其脑卒中事件发生的相对危险均显著增加，尤以父母双方均有脑卒中家族史者其相对危险的增加更为显著。在控制了年龄、性别的基础上，父母一方有脑卒中者或父母双方均有脑卒中家族史者其脑卒中事件发生的相对危险在进一步控制 SBP、DBP 以及 BMI 后显著减弱，而在模型中引入吸烟、饮酒、TC、HDL-C 以及空腹血糖则变化不大。

表4 控制不同因素后不同脑卒中家族史

各组发生脑卒中中的相对危险

控制因素	父母脑卒中史		
	均无	仅一方有	均有
无	1.00	1.83(1.39~2.40)	4.01(2.06~7.78)
年龄	1.00	1.74(1.32~2.28)	3.62(1.87~7.03)
年龄、性别	1.00	1.74(1.33~2.29)	3.61(1.86~7.01)
年龄、性别+吸烟	1.00	1.74(1.32~2.28)	3.55(1.83~6.90)
年龄、性别+饮酒	1.00	1.75(1.33~2.29)	3.54(1.82~6.88)
年龄、性别+SBP	1.00	1.42(1.08~1.87)	2.58(1.33~5.01)
年龄、性别+DBP	1.00	1.39(1.06~1.83)	2.62(1.35~5.09)
年龄、性别+BMI	1.00	1.56(1.19~2.06)	3.09(1.59~6.00)
年龄、性别+TC	1.00	1.73(1.32~2.28)	3.59(1.85~6.98)
年龄、性别+HDL-C	1.00	1.69(1.29~2.22)	3.55(1.83~6.89)
年龄、性别+血糖	1.00	1.71(1.30~2.24)	3.59(1.85~6.97)
年龄、性别+吸烟、饮酒、TC、HDL-C、血糖、BMI、SBP	1.00	1.34(1.02~1.77)	2.50(1.29~4.87)

讨 论

我们的研究结果显示，父母一方或双方患有脑卒中者其脑卒中发生的危险显著增加，父母双方均有脑卒中者危险增加尤为显著；父母脑卒中史与我们已知的脑卒中的传统危险因素尤其是 BMI 和血压水平存在显著的关联，父母一方或双方有脑卒中史者的 BMI、血压水平和高血压患病率显著高于父母均无脑卒中史者，而且以父母双方均有脑卒

中史者上述危险因素水平的升高更为显著;控制基线时的血压和 BMI 对脑卒中家族史和脑卒中发病之间的关联有明显的削弱作用,而控制其他因素的影响则相对较小。这些结果说明,遗传因素对于脑卒中的发病具有重要的作用,父母脑卒中史对子代的影响在很大程度上可能是通过一些目前我们已知的危险因素而起作用,而且在这些已知的危险因素中,血压和 BMI 可能具有更重要的作用。关于血压与脑卒中家族史之间存在较强关联这一点也得到对西方人群研究的证实^[8],因而对于脑卒中家族史与血压、BMI 之间的关系进行深入研究,对于阐明遗传因素的作用机制可能具有重要意义。同时也提示对脑卒中患者的子女进行重点筛检、鼓励其从小养成健康的生活方式尤其加强血压和体重的控制对其预防脑卒中发病、提高生活质量可能具有更重要的意义。

另一方面,我们的研究结果也显示,即使在模型中进一步控制了基线时的吸烟、饮酒、血压、BMI、血脂、血糖等传统的危险因素后,父母脑卒中史与脑卒中发生的危险之间仍有显著的关联。这可能与 we 收集的危险因素的资料仅是基线时的资料,并不能全面反映这些危险因素的水平;另一方面,家族史还可能通过其他途径增加脑卒中发病的危险,例如在曹奕丰等^[9]进行的研究中,他们不仅观察到有脑卒中家族史者血压、体重等危险因素水平的升高,而且还证实脑卒中家族史者其脑血管功能明显下降。因而,对于这一现象尚需进一步的研究。

我们的研究中研究对象父母的脑卒中史主要通过询问研究对象得到,缺乏客观的证据支持和统一的诊断标准,同时年龄较大者回答不清楚父母脑卒中史的比例较高(资料未列出),这些对资料的准确性可能有一定影响,可能导致研究对象的误分,使一部分家族史阳性者误分到无家族史组中去,从而低估家族史与脑卒中发病之间的关联。此外,我们在确定脑卒中家族史时,没有取得研究对象父母脑卒中发病时的年龄等的资料,没有区分早发的脑卒中患者与晚发的脑卒中患者,前者与遗传因素的关联可能更加密切,而且,我们的资料也显示,表 2 中除最后一组外,父母均无脑卒中史者的比例随研究对象年龄的增加而有所降低,这可能是由于一些年龄较轻的研究对象由于父母年龄较轻而未发生脑卒中,这些都会对研究的结果产生影响,是今后同类研

究需要注意和克服的。此外,我们将脑卒中作为一个整体进行分析,并未区分脑卒中的类型,不同类型的脑卒中其病理机制及危险因素也存在差别。总之,由于条件限制,我们的研究方法较粗,尚需在今后的研究中进一步完善。

综上所述,父母有脑卒中史者脑卒中发病的危险显著高于父母均无脑卒中史者,父母双方均有脑卒中史者脑卒中发病危险的增加尤为显著。家族史对子代的影响在一定程度上可能是通过我们目前已知的危险因素尤其是血压和 BMI 而起作用。对于父母有脑卒中史者强化传统的危险因素尤其是血压和体重的控制对于其预防脑卒中发病、提高生活质量可能具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J, et al. Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. *Stroke*, 1997, 28: 1361-1366.
- [2] Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, et al. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke*, 2005, 36: 1383-1387.
- [3] MacClellan LR, Mitchell BD, Cole JW, et al. Familial aggregation of ischemic stroke in young women: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Genet Epidemiol*, 2006, 30: 602-608.
- [4] Tentschert S, Greisenegger S, Wimmer R, et al. Association of parental history of stroke with clinical parameters in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 2003, 34: 2114-2119.
- [5] Morrison A, Fornage M, Liao D, et al. Parental history of stroke predicts subclinical but not clinical stroke. *Stroke*, 2000, 31: 2098-2102.
- [6] Zhou BF, Zhang HY, Wu YF, et al. Ecological analysis of the association between incidence and risk factors of coronary heart disease and stroke in Chinese populations. *CVD Prevention*, 1998, 1: 207-216.
- [7] 杨军. 队列人群随访方法//周北凡, 吴锡桂. 心血管病流行病学调查方法与手册. 1 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 150-169.
- [8] Flossmann E, Rothwell PM. Family history of stroke in patients with transient ischemic attack in relation to hypertension and other intermediate phenotypes. *Stroke*, 2005, 36: 830-835.
- [9] 曹奕丰, 黄久仪, 郭吉平, 等. 脑卒中家族史与危险因素暴露及脑血管血流动力学的关系. *中国慢性病预防与控制*, 2006, 14: 227-229.

(收稿日期: 2007-08-30)

(本文编辑: 张林东)