

脑血栓形成危险因素病例对照研究

山东医科大学流行病学教研室* 秦怀金 李绍忱

提要 采用1:1配比病例对照研究设计方法,探讨脑血栓形成的致病危险因素或保护因素。所选110个病例均是经CT检查确诊的新发病人。在单因素分析和多元逐步回归分析的基础上,进行条件Logistic回归分析,结果表明:在 $\alpha=0.01$ 水平上选出三个致病危险因素和一个保护因素。它们分别是:高血压($\beta=3.46$, $OR=7.57$)、腹部皮脂厚度($\beta=3.21$, $OR=3.77$)、脑卒中家族多发现象($\beta=2.25$, $OR=12.64$)和高HDL2-C水平($\beta=-2.99$, $OR=0.16$)。此外,本研究还对偏倚的控制及调查数据的质量进行了讨论与评价。

关键词 脑血栓形成 病例对照研究 条件Logistic回归分析

脑血栓形成是脑卒中的主要亚型,也是中老年人致死致残的主要原因。有关脑卒中危险因素的流行病学研究国内外已有大量报道。但脑卒中亚型——脑血栓形成的研究资料为数尚少。尤其是,用CT(computerized tomography)技术进行准确脑卒中亚型诊断基础上,采用多因素分析方法,对脑血栓形成危险因素进行分析流行病学研究,则更为罕见。为此,我们对所选择的病例均经CT检查证实,应用严格的1:1配比病例对照研究设计,采用条件Logistic回归分析方法,对脑血栓形成的危险因素进行了研究。现将结果报告如下。

材料与方法

一、研究对象的选择:病例选自1987年12月至1988年9月间在济南的几所省、市级医院的神经科住院和急诊室的首次新发病人。诊断按全国第二届神经精神科学学术会议制定的脑血栓形成的诊断标准^[1],全部病人均经头颅CT检查证实。对照来源于上述医院同期的住院、门诊病人,所有病人均经详细询问、体格检查等手段,以排除与脑血管病致病因素有关的其它病种病人。

病例与对照各选110例(均汉族)。病例组年龄40~75岁,平均年龄59.9岁,男女性比

为2.44:1(78:32);对照组平均年龄59.6岁。进行1:1配对。条件是:同性别、同民族,年龄相差不超过5岁,职业与经济水平相近。

二、调查内容与分析因素:包括生物医学因素:如高血压、糖尿病、血脂与脂蛋白水平、肥胖等;行为因素:如吸烟、饮酒等;社会心理因素:如生活事件等。

三、调查、测量方法与血脂检测:

1.询问项目调查:采用统一封闭式调查表,以相同的询问方式与态度,对病例与对照逐一在医院内调查。

2.皮下脂肪厚度测量:用国家体委研制的改良型皮下脂肪厚度计,对右侧上臂肱三头肌处、右侧肩胛下角处和右侧腹部脐旁1cm处三部位进行测量。具体测量方法按仪器说明进行,所有测量固定一人。

3.血清采集与血脂测定:取早晨空腹静脉血,当日上午分离血清,3天内完成各项血脂指标的测定。采血时间均在急性发病的一至四周内。TC测定用硫磷铁法, TG用乙酰丙酮显色法, HDL-C及其亚组分参照王氏法^[2], apoA1和apoB用单向免疫扩散法。

四、研究数据可靠度的评价方法:定量数据采用方差分析法^[3]。等级数据用Kappa值

*中华人民共和国卫生部教育司 北京, 邮政编码100725

估计可靠度^[4]。

五、条件Logistic回归模型：程序由山东医科大学统计学教研室提供，该程序在1:1配对情况下使用的基本公式为：1.最大似然函数

对数值 (LnL):
$$LnL = - \sum_{i=1}^n Ln [1 + \exp(\sum_{k=1}^p \beta_k di_k)]$$

其中 $\beta_k(k=1, 2 \cdots p)$ 为回归系数，用New-Raphson迭代法求出 β_k 的估计值($\hat{\beta}_k$)及其方差估计值。2.各因素的近似相对危险度(OR): $OR = \exp(\hat{\beta}_k)$ 。3.各因素显著性检验统计量: $G^2 = 2 (LnL_{t+1} - LnL_t)$ ，若 $G^2 > \chi^2_{\alpha}(1)$ ，则把该变量纳入回归模型；若 $G^2 < \chi^2_{\alpha}(1)$ ，则终止运算。本研究取 $\alpha=0.01$ 。

结 果

一、调查数据的可靠度：见表1。

表1 调查数据的可靠度

变 量	复查人数	测量误差	可靠度
TG	40	15.32	0.907
TC	40	12.67	0.896
HDL-C	40	4.55	0.875
肱三头肌处皮脂厚度	30	0.67	0.993
肩胛下皮脂厚度	30	0.76	0.984
腹部皮脂厚度	30	0.90	0.987
脑卒中家族史*	40	—	0.75
生活事件*			
人际关系不协调	50	—	0.55
家庭不幸	50	—	0.81

* 为等级数据，其它为定量数据；

表2 脑血栓形成危险因素条件Logistic回归模型有关参数估计值 ($\alpha=0.01$)

选入变量	回归系数(β_k)	标准化回归系数(STD β_k)	相对危险度(OR)	OR95%可信限
高 血 压	2.0242	3.4611	7.5697	2.4058~23.8178
腹部皮脂厚度	1.3281	3.2148	3.7740	1.6798~8.4816
HDL2-C	-1.7376	-2.9916	0.1579	0.05492~0.0563
脑卒中家族多发现象	2.5372	2.2511	12.6437	1.3883~115.15

血清HDL-C、HDL2-C水平明显低于对照组，apoAI显著高于对照组；但经条件 Logistic 回归分析后，只有HDL2-C仍与脑血栓形成有关

二、条件Logistic回归的相对危险度分析：首先用单因素分析和逐步回归分析方法，在 $\alpha=0.05$ 水平上，从31个被分析因素中筛选出9个可疑因素。它们是：高血压、脑卒中家族多发现象、糖尿病、生活事件、饮酒年限、腹部皮脂厚度、血清HDL2-C水平、TG水平和apoAI水平。然后，以上述9个因素为基础，采用阶梯式模型配合步骤，进行条件Logistic回归模型拟合分析。在 $\alpha=0.01$ 水平上，最终选入3个致病危险因素和1个保护因素，它们分别是：高血压、腹部皮脂厚度、脑卒中家族多发现象和高HDL2-C水平。表2列出了 $\alpha=0.01$ 水平上，四因素模型的各个参数估计值。

讨 论

现对脑血栓形成的危险因素讨论如下。

1.高血压：国内外学者^[5]一致指出，高血压是脑血栓形成的一个重要危险因素。本研究单因素分析，高血压致脑血栓形成的相对危险性(OR)为9.3，条件Logistic回归分析：OR=7.57 ($P<0.01$)。说明高血压是引起脑血栓形成的一个重要原因。这与国内外的报道相一致，同时本研究结果也进一步论证了高血压在脑血栓形成中的作用。

2.HDL2-C水平：最近有人报道^[6]，脑血栓形成患者血清HDL2-C水平显著低于对照组，然而上述研究所分析的病例数量较少，病例诊断不够可靠，而且仅用了单因素分析方法。本研究结果表明，单因素分析脑血栓形成患者

(OR=0.1759, $P<0.01$)，说明HDL2-C浓度的升高是脑血栓形成的一个重要保护因素。

3.腹部肥胖：单因素分析表明，脑血栓形

成患者肱三头肌处、肩胛下角处、腹部皮脂厚度与体脂含量均显著大于对照组 ($P < 0.01$); 但经条件Logistic回归分析控制混杂因素后, 只有腹部皮脂厚度仍与脑血栓形成有关。其致病相对危险性(OR)为3.77, 且具有极显著性意义 ($P < 0.01$)。这一研究结果与国外 Larsson^[7]、Lapidus^[8]、Welin^[9]的研究报道相一致。

4. 脑卒中家族多发现象: 条件Logistic回归分析表明, 有脑卒中家族多发现象者, 其脑血栓形成的患病相对危险性为12.64 ($P < 0.01$), 提示有遗传的可能性。

5. 饮酒与其它因素: 饮酒与脑血栓形成关系的流行病学研究结果尚不一致^[10~12]。本研究从饮酒量、饮酒年限分析了饮酒与脑血栓形成的关系, 单因素分析显示饮酒可增加脑血栓形成的危险性, 但经条件Logistic回归分析后, 这种关系消失, 提示饮酒不是脑血栓形成的独立危险因素。

Case Control Study on Risk Factors of Cerebral Thrombosis Qin Huaijin, Li Shao-chen., Dept. of Epidemiology, Shandong Medical University

In order to explore the pathogenic risk factors or protective factors of cerebral thrombosis, 1:1 matched case control study was done in 110 cases diagnosed by computerized tomography (CT). Both cases and controls were selected from several provincial and municipal hospitals in Jinan, Shandong Province, China. Every case was matched with one control on sex, race, age, occupation, residential area, educational level and economic status.

31 factors were analysed and 9 risk or protective factors were found by univariate analysis and multiple stepwise regression. Using the same 9 factors as independent variables, conditional logistic regression was performed and 4 factors were confirmed as pathogenic risk factors or protective factor of cerebral thrombosis ($\alpha = 0.01$). They are high blood pressure ($\beta = 3.46$, OR=7.57), abdominal skinfold thickness ($\beta = 3.21$, OR=3.77), familial aggregation of stro-

ke ($\beta = 2.25$, OR=12.64) and high level HDL2-C ($\beta = -2.99$, OR=0.16). Moreover, reliability of collective data and control of biases were evaluated and discussed.

Key words Cerebral thrombosis Case control study Conditional logistic regression

参考文献

1. 第二届全国神经精神学术会议. 中华神经精神科杂志 1978; 11: 127.
2. 王明运, 等. 一种分离和测定血清高密度脂蛋白及其亚组分的简单方法. 山东医科大学学报 1986; 24: 13.
3. 薛英杰, 等. 流行病学研究数据质量评价方法的探讨. 中华流行病学杂志 1985; 6: 166.
4. 中国卫生统计学会第一次学术会议. 上海市论文选. 1984年于南宁.
5. Kurtzke, J.F. Epidemiology and risk factors in thrombotic brain infarction. In: Harrison M. J. G. and Dyken, M. L. Cerebral vascular disease (Neurology 3) London, Butterworth. 1983: 27~45.
6. 武须军, 等. 脑血栓形成患者血清脂蛋白及高密度脂蛋白亚组分改变与遗传因素的关系. 老年学杂志 1988; 8: 222.
7. Larsson B, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J 1984; 288: 1401.
8. Lapidus L, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. Br Med J 1984; 289: 1257.
9. Welin L, et al. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. N Engl J Med 1987; 317: 521.
10. Kagan A, et al. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men: The Honolulu Heart Study. Stroke 1980; 11: 14.
11. Stemmermann G.N, et al. Risk factor related to ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease at autopsy: The Honolulu Heart Study Stroke 1984; 15: 23.
12. Gorelick P.B, et al. Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Stroke 1987; 18: 359.

(1990年5月5日收稿, 同年8月17日修回)

9419