

脑血管血液动力学检测在卒中预防中的应用

项目名称 :卒中预警和预防策略研究

项目来源 :国家“八五”科技攻关课题(85-915-01-02)、国家自然科学基金(39370612);
上海市科委科技发展基金(934113060,944912014,984419014,004119006)

项目负责人 :王桂清(200433 上海市脑血管病防治研究所)

起止时间 :1994~2001年

大众预防和高危人群预防是脑卒中中的一级预防策略,但对于医疗资源尚不丰富的我国,科学的高危人群预防策略,在现阶段能获得更好的成本效果。高危人群预防策略的效果取决于敏感而特异的筛检方法和有效的干预手段。目前国内外尚缺乏便于在人群中实施并能够准确识别人群中卒中高危个体的检测手段和方法,干预措施除积极控制危险因素和服用抗血小板、抗凝药物外目前未见有其他突破性进展。本课题组1994年开始在国家“八五”课题、自然科学基金以及上海市和军队有关基金的资助下,进行卒中流行病学、发病因素和脑血管血液动力学(CVHD)人群分布特征等课题研究,发现脑血管血液动力学检测指标的变化与脑血管的功能变化及卒中发病强度密切相关,复方中药脑安胶囊在卒中的防治中具有良好的效果。为此,我们重点对CVHD检测在卒中预防中的应用进行了深入研究,旨在寻找和建立科学、可靠的高危人群筛检方法和可行的预防对策。经过大样本的现场人群应用验证,脑血管血液动力学积分方法筛检卒中高危人群具有良好的真实性和可靠性;“高危人群筛检-干预”预防策略的实施,第三年能使卒中的人群发病率下降50%以上。现将主要研究成果报告如下。

一、CVHD积分方法的建立和应用评价

CVHD检测的常用指标有10个,每个受检者左右侧检测结果共有10对20个指标。用20个指标判定检测结果的正常与否,往往给临床应用带来一定困难,这也是CVHD的临床推广应用受到限制的重要原因。为此,课题组通过大样本的人群检测和统计分析,建立了根据各单项指标综合评估的积分方法。

1. 积分的依据 :以卒中前瞻随访中卒中发病作为应变量,以CVHD检测指标作为自变量,进行Cox回归分析,根据各检测指标的偏回归系数,结合临床检测经验,确定其对卒中发病影响的贡献率,用加权的方法进行积分。

2. 积分的累积方法 :设定检测结果属正常范围的分值为满分100分,根据CVHD各检测指标的检测结果结合同年龄组正常参考值按权重进行逐项扣分,每个个体的分值范围为100~0分,分值越低,提示CVHD检测结果越差,脑血管的功能损害越明显。

3. 积分方法的应用效果评价 :以4年随访中卒中的发生为观察终点并以此作为金标准,用标准筛检试验的方法评价CVHD检测总积分的最佳截断点和预测4年内发生卒中风险的真实性和可靠性。结果显示,用CVHD总分预测卒中发病风险的最佳截断点在75分,ROC曲线下最大面积(83.2%);以75分为截断点,CVHD检测后4年内预测卒中的敏感度、特异度、准确度、阳性预告值、阴性预告值、阳性似然比、阴性似然比和Youden指数分别为87.5%、67.7%、67.9%、2.2%、99.9%、2.71、0.18和0.55,其中预警脑血栓的敏感度和阳性预告值高于预警脑出血;在具有危险因素暴露的卒中高危人群中,阳性预告值是35岁及以上普通人群的2~3倍,脑血管血液动力学临床检测积分值的变异系数为4.03%,两名医师临床检测积分值判定的符合率为97.62%,kappa值为0.94。

二、CVHD正常值范围及人群分布规律

1. 正常人群 :1994~1999年对我国东北、华北、华东、华南、西北和西南6个行政大区14654名(男7519,女7135)不同年龄组人群CVHD的检测,获得了我国正常人群(无卒中病史和常见卒中危险因素暴露)CVHD指标的正常值范围和分布特征。在正常人群中,平均血流速度(V_{mean})、最大血流速度(V_{max})、最小血流速度(V_{min})等反映脑血流速度的指标随着年龄的增长而降低,而外周阻力(RV)、特性阻抗(Z_{cv})、脉搏波波速(WV)、动态阻力(DR)等反映外周阻力、血管弹性和血管调节能力的指标则随着年龄的增长而上升;不同性别间也有一定差异;各地区间某些单项指标测定值存在一定差异,但总积分无地区间差异;左侧的 V_{mean} 、 V_{max} 和 V_{min} 测定值显著高于右侧,而RV、 Z_{cv} 、WV、DR、临界压(CP)和舒张压与临界压的差值(DP)显著低于右侧(表1.2),总积分异常率(<75分)为1.14%,在各组人群中最低(图1)。

2. 易患人群 :通过对上述6个地区35岁及以上25355名卒中易患人群CVHD检测,发现35岁及以上的卒中易患人群的 V_{mean} 、 V_{max} 和 V_{min} 等检测指标低于同年龄组正常人群,而RV、 Z_{cv} 、WV、DR、CP和DP等检测指标则高于正常人群。其年龄、性别和检测部位分布变化规律与正常人群一致,总积分异常率为29.56%(图1)。

表1 正常人不同年龄组 CVHD 检测结果(左侧均数)

年龄组(岁)	V _{mean}	V _{max}	V _{min}	WV	RV	Zcv	DR	CP	DP
0~	36.33	79.57	18.98	4.82	25.90	5.13	11.07	5.07	2.12
10~	33.35	74.12	18.87	6.99	32.23	7.47	13.94	5.79	2.61
15~	29.39	64.80	16.76	8.87	38.46	9.54	17.01	6.07	2.92
20~	27.07	64.19	15.04	8.87	43.67	9.48	17.52	6.90	2.62
25~	24.65	58.71	13.31	9.49	48.22	10.13	18.31	7.24	2.47
30~	23.79	55.55	12.97	9.92	50.94	10.54	19.33	7.34	2.53
35~	24.03	53.67	12.89	10.22	51.64	10.88	19.09	7.65	2.45
40~	23.85	52.10	12.87	10.53	53.51	11.21	20.60	7.67	2.63
45~	23.58	50.40	12.71	11.49	54.97	12.21	21.01	7.81	2.65
50~	22.69	47.89	12.15	12.41	58.22	13.13	23.11	7.77	2.76
55~	22.28	47.28	11.76	12.80	59.64	13.57	24.08	7.76	2.78
60~	21.17	46.01	10.85	13.80	63.56	14.66	25.61	7.82	2.74
65~	20.91	45.60	10.21	14.35	64.63	15.16	25.58	7.98	2.57
70~	20.17	45.05	9.18	15.58	67.70	16.51	26.27	8.10	2.37
性别									
男	23.56	53.52	12.37	11.49	56.98	12.21	22.17	7.77	2.63
女	23.73	49.39	12.51	12.20	54.50	12.94	21.78	7.33	2.61
合计	23.64	51.51	12.44	11.84	55.78	12.56	21.98	7.56	2.62

表2 正常人不同年龄组 CVHD 检测结果(右侧均数)

年龄组(岁)	V _{mean}	V _{max}	V _{min}	WV	RV	Zcv	DR	CP	DP
0~	33.41	75.85	17.68	5.07	28.17	5.40	12.00	5.04	2.15
10~	32.04	73.52	18.02	7.10	33.63	7.59	14.47	5.80	2.59
15~	27.85	63.55	15.76	8.87	41.38	9.54	18.54	6.03	2.97
20~	25.60	63.01	14.03	8.99	46.61	9.61	18.18	7.00	2.52
25~	23.75	58.57	12.76	9.53	50.58	10.17	19.26	7.29	2.43
30~	22.72	54.22	12.38	9.90	54.09	10.56	20.39	7.33	2.54
35~	23.03	52.72	12.41	9.98	54.62	10.59	20.16	7.62	2.49
40~	22.46	50.16	12.22	10.21	57.96	10.85	22.14	7.61	2.68
45~	22.36	48.78	12.12	11.03	58.98	11.72	22.45	7.77	2.69
50~	21.54	46.31	11.59	11.98	62.57	12.69	24.50	7.75	2.78
55~	21.34	45.70	11.36	12.48	63.62	13.26	25.43	7.70	2.84
60~	20.37	44.52	10.56	13.86	67.13	14.73	27.23	7.74	2.82
65~	20.12	44.02	9.99	14.50	68.07	15.37	26.75	7.92	2.63
70~	19.40	43.60	8.99	15.62	71.05	16.61	27.62	8.04	2.44
性别									
男	22.62	52.21	11.97	11.20	60.39	11.92	23.48	7.72	2.69
女	22.40	47.52	11.88	12.15	58.37	12.89	23.11	7.30	2.63
合计	22.51	49.93	11.93	11.66	59.41	12.39	23.30	7.52	2.66

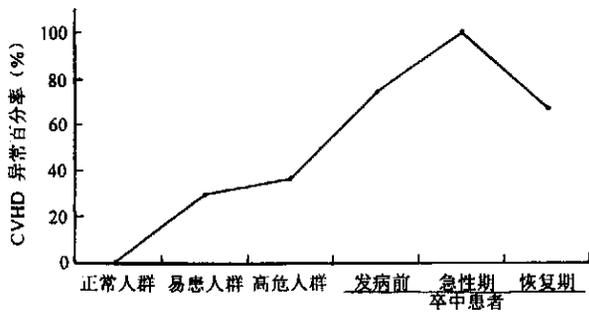


图1 不同人群 CVHD 积分 < 75 的比例

3. 高危人群:在调整年龄和性别的影响后,高血压、糖尿病、心脏病、超重和肥胖、卒中家族史等危险因素暴露人群的 V_{mean}、V_{max}、V_{min} 显著低于非暴露人群,而 RV、Zcv、WV、DR 显著高于非暴露人群,CP 和 DP 的变化无明显规律,总积分的异常率为 36.78%(图 1)。提示危险因素的暴露使血流量和血管弹性降低,外周阻力升高。

4. 卒中发病前个体:对 228 例随访中发生卒中个体发病前(基线调查)CVHD 检测结果的分析 and 比较显示,卒中发病前个体的 V_{mean}、V_{max}、V_{min} 显著低于同年龄组正常人,而 RV、Zcv、WV、DR 和 CP 显著高于同年龄组正常人,其中差异幅度最大的指标分别是 V_{min} 和 RV。CVHD 的异常率为 74.12%(图

1) 提示在卒中发病前即存在明显的 CVHD 异常变化, 这种变化是卒中发病的重要预警信号。

5. 卒中患者: 对上海市南汇区基线调查收集的 211 例恢复期卒中患者和福州市 55 例急性期卒中患者的 CVHD 检测结果提示, 恢复期和急性期卒中患者的 V_{mean} 、 V_{max} 、 V_{min} 、DP 显著低于同龄组正常人, 而 RV、Zcv、WV、DR 和 CP 显著高于同龄组正常人, CVHD 异常率分别为 100% 和 67.76% (图 1)。恢复期患者的 CVHD 异常程度低于卒中前和急性期患者, 可能与患病后积极的康复治疗使血液动力学改善有关。

三、卒中危险度的估计

以 CVHD 积分值低于截断点(75)为卒中的危险因素, 以卒中的发病作为观察终点, 对上述 6 个地区 25 355 人用巢式病例对照和队列研究设计估计卒中发病的相对危险度。随访 105 201 人年, 共发生卒中患者 228 例, 男性的卒中发病率为 294.11/10 万人年, 女性为 134.69/10 万人年, 总发病率为 216.73/10 万人年, 男性发病率显著高于女性, 随着年龄的增长, 卒中的发病率显著上升; 单因素分析显示, 优势比 (OR) 为 3.89 (2.92 ~ 5.18) 相对危险度 (RR) 为 7.30 (5.43 ~ 9.80), 在列入研究的卒中常见危险因素中均为最高; 在高血压和 CVHD 积分低于 75 分同时出现时, 卒中的 RR 值上升至 13.33; 多因素分析显示, CVHD 分别被选入 logistic 回归方程和 Cox 回归方程, 在入选的危险因素中, OR 值和 RR 值仍然为最高。提示 CVHD 降低不仅是卒中的一个独立危险因素, 而且在各危险因素中作用最强 (表 3)。

四、卒中“高危人群筛检-干预”策略及效果评价

1. 研究对象与方法: 1999 年初对上海市南汇区全区 696 558 人 1996 ~ 1998 年间卒中发病和死亡监测资料进行回顾性调查, 并从 35 岁及以上人群 324 180 人中根据高血压、糖尿病、心脏病、高血压家族史、卒中家族史暴露情况进行筛选, 至少具有 1 项危险因素暴露者 62 651 人, 对筛选出的卒中“高危人群”进行基线调查, 包括 CVHD 检查, 选择积分在 70 分以下的 18 728 人作为重点干预对象。一般干预措施为全民健康教育, 积极控制高血压、糖尿病等主要危险因素, 在全区 35 岁及以上的人群中实施, 重点干预措施为 CVHD 积分在 70

分以下, 根据积分值服用复方中药制剂“脑安胶囊”。1999 年开始随访监测卒中发生情况, 以卒中的发病为观察终点, 评价“高危人群筛检-干预”策略效果。

2. 干预效果: 上海市南汇区近 70 万框架人群中 1996 ~ 1998 年的卒中发病率分别为 130.46/10 万、137.32/10 万、144.27/10 万, 3 年平均发病率为 137.25/10 万; 1999 年开始实施“高危人群筛检-干预”预防策略后, 至 2001 年 3 年的卒中发病率分别为 94.50/10 万、85.85/10 万和 66.44/10 万, 比干预前的年平均发病率分别下降了 31.20%、37.50% 和 51.63%, 干预后卒中的发病率有了显著下降。

五、讨论和展望

通过对脑血管血液动力学应用基础及临床应用的系列研究, 获得了不同年龄组 CVHD 的正常参考值和在不同人群中的分布特征及变化规律, 初步建立和评价了能够反映各检测指标作用的综合积分方法, 基本确定 CVHD 积分偏低是卒中发病的重要独立危险因素, 并应用大样本的现场人群验证了“高危人群筛检-干预”对策预防卒中的效果。

CVHD 检测目前尚无统一的正常值标准, 本课题所提供的正常人 CVHD 的检测值可作为脑血管血液动力学研究和临床应用的参考标准; CVHD 的分布特征主要表现为 V_{mean} 、 V_{max} 、 V_{min} 等反映脑血流速度的指标随着年龄的增长而降低, 在易患人群、高危人群、卒中发病前个体和急性期卒中患者等不同人群中依次降低, 而 RV、Zcv、WV、DR 等反映外周阻力、血管弹性和血管调节能力的指标则随着年龄的增长而上升, 在上述人群中依次升高, 不同性别、不同地区间各检测指标也存在一定差异; 左侧的 V_{mean} 、 V_{max} 和 V_{min} 测定值显著高于右侧, 而 RV、Zcv、WV、DR、CP 和 DP 显著低于右侧; CVHD 总积分在正常人群、易患人群、高危人群、卒中前个体、急性期卒中患者和恢复期卒中患者中的异常率 (< 75 分) 分别为 1.1%、29.6%、36.8%、74.1%、100% 和 67.7%, 中位数分别为 97.5、95.0、88.75、51.25、30.0 和 55.0 分, 这些分布特征和变化规律为脑血管血液动力学的研究和临床应用奠定了良好的基础, 其中多数为国内外首次报道。

表3 卒中危险因素的多因素回归分析

回归方程	因素	β	s_e	Wald χ^2 值	Sig	Exp(β)	95% CI
logistic	吸烟	0.421	0.157	7.163	0.007	1.523	1.119 ~ 2.074
	高血压	0.726	0.147	24.493	0.000	2.066	1.550 ~ 2.755
	CVHD 积分	1.266	0.147	73.837	0.000	3.547	2.658 ~ 4.735
	卒中家族史	0.496	0.180	7.597	0.006	1.641	1.154 ~ 2.335
	常数项	-1.691	0.217	60.624	0.000	0.184	-
Cox	吸烟	0.528	0.154	11.793	0.001	1.696	1.254 ~ 2.292
	高血压病	0.603	0.135	20.090	0.000	1.828	1.404 ~ 2.379
	卒中家族史	0.291	0.153	3.620	0.057	1.337	0.991 ~ 1.804
	CVHD 积分	1.177	0.140	71.173	0.000	3.245	2.469 ~ 4.266
	年龄	0.036	0.006	33.423	0.000	1.036	1.024 ~ 1.049
	性别	-0.323	0.153	4.460	0.035	0.724	0.536 ~ 0.977

CVHD 的检测对于临床应用而言指标过于繁多,检测结果往往难以得出综合性的正常或异常结论,为此,本研究按各检测指标对卒中发病的贡献率进行综合积分,经过 4 年的前瞻性研究,用标准筛检试验方法对 CVHD 检测总积分的最佳截断点和预测 4 年内发生卒中风险的真实性和可靠性进行了评价。结果显示,用 CVHD 总分预测卒中发病风险的最佳截断点在 75 分,ROC 曲线下最大面积为 83.2%,预测 4 年内发生卒中的敏感度、特异度和准确度分别为 87.5%、67.7%、67.9%,其中预警脑血栓的敏感度和阳性预告值高于预警脑出血;从评价的结果看,该方法具有较高的敏感度和阴性预告值,阳性预告值相对较低,即阳性结果预示发病的概率较低,这主要与受试对象的发病率较低有关。在临床工作中,若能结合临床症状和危险因素的暴露情况进行初步筛检,可望阳性预告值有较大幅度提高。但就一种预测手段而言,所具备的真实和可靠性在临床已经具有推广应用价值。

从上海市南汇区近 70 万框架人群 3 年“高危人群筛检-干预”策略的干预效果看,实施干预策略后比干预前的年平均发病率分别下降了 31.20%、37.50% 和 51.63%,干预策略的整体效果使卒中的发病率显著下降已经无疑,但该策略的作用除了有效的高危人群筛检方法外,还包括一般干预措施和脑安胶囊为主的干预措施,尽管 3 个方面作用的权重尚需进行深入的分析才能揭晓,但作为一种干预策略的整体效能已经基本上得以肯定。

值得注意的是,用 CVHD 积分进行卒中风险的估计时,巢式病例对照研究和队列研究均提示 CVHD 积分低于 75 分

是卒中发病的独立危险因素,其 RR 值在各危险因素中最高。因此,从病因学角度, CVHD 检测尤其是积分方法的建立,为卒中的发病找到了一个可能是最强的危险因素。

脑血管动脉硬化是卒中发病的基本病理基础,大多数脑血管病人在卒中发病前往往缺乏明显的临床症状,他们是卒中发病的“超高危”人群。如何识别卒中“超高危”人群,采取有效的干预对策是国内外研究的重点和热点。尽管现有的研究已经提示 CVHD 能够较准确地反映脑血管的功能状态,某些监测指标的变化特征与卒中的发生密切相关,是卒中发病的重要预警信号,从病因学角度、筛检效能以及筛检-干预策略,均提示具有较高的应用价值。但作为一种新的检测手段和方法,在许多方面有待进一步完善。如积分方法结合危险因素的暴露史建立卒中预测的判别模型,有望使真实性指标尤其是阳性预告值进一步提高;干预策略的效果需要进行深入的分析,评估筛检、一般干预和脑安胶囊重点干预 3 个要素各自的作用,推广应用的价值需要用卫生经济学方法对“高危人群筛检-干预”策略的成本-效果、成本-效益和成本-效用进行客观的评价和分析;此外, CVHD 对脑血管病早期诊断的价值尚需要用临床诊断的金标准(血管造影)对比进行规范的诊断试验评价。随着研究工作的深入, CVHD 检测方法将在卒中的预警和脑血管病的早期诊断中发挥更为重要的作用。

(王桂清 黄久仪 整理)

(收稿日期 2002-04-24)

(本文编辑:张林东)

· 短篇报道 ·

以成人水痘就诊的艾滋病 1 例

杨军

患者男性,32 岁,已婚。自诉于 1 个月前始因“感冒”、发热(37.5~38.5℃)经久不愈,伴乏力、气促、活动后加剧,且有消瘦,体重减轻约 3 kg,曾在当地医院治疗,予以对症处理,体温可降至正常,但停药后体温又升。1 周前上述症状加重,头皮、颜面及躯干部皮肤出现红斑、水疱,无明显瘙痒、疼痛,口腔粘膜亦可见类似小水疱,疱破后形成表浅小溃疡,四肢皮疹亦可见上述皮疹,但较散在。查体:体温 37.4℃,脉搏 120 次/min,呼吸 28 次/min,慢性消耗面容,睑结膜、球结膜及口唇明显苍白,巩膜轻度黄染,呼吸急促,脾肋下 1.5 cm,双下肢轻度凹陷性水肿。专科情况:头皮、颜面及躯干部皮肤可见广泛的小水疱,0.3~0.8 cm 大小,疱壁紧张,疱液清亮,周围绕以红晕,间中可见疱液浓缩、浑浊和疱壁塌陷,四肢皮疹较少,口腔内可见类似小水疱及疱破后形成的表浅小溃疡,尼氏征阴性。实验室检查:白细胞 $3.0 \times 10^9/L$,分叶

0.79,淋巴 0.21,红细胞 $2.22 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 46 g/L;谷草转氨酶 67 U/L,总蛋白 45.3 g/L,白蛋白 17.9 g/L,白/球为 0.65。心电图示窦性心动过速;口腔溃疡涂片及培养真菌均为阴性,梅毒血清学检查阴性,抗-HIV(+),在广州市卫生防疫站 HIV 免疫印记检查(+),确诊为 AIDS,转传染病医院治疗。

讨论:由于人类免疫缺陷病毒主要侵犯 T 淋巴细胞,故 AIDS 的表现以免疫力低下的症候为常见,临床上亦呈现多样化表现,首发症状常因为致病原因和侵犯部位而不同,临床上极易出现漏诊。有资料表明,目前由于临床医生对 AIDS 没有足够的重视,首次诊断为其他疾病的现象极为常见,本例患者以水痘为首发症状,容易诊为“成人水痘”,但结合患者长期低热、贫血、体重减轻和不洁性史,应不难找到正确的诊断思路。

(收稿日期 2002-02-20)

(本文编辑:张林东)