

· 国家重点课题总结 ·

中国人群心血管病危险因素作用特点的前瞻性研究

项目名称:中美心血管病和心肺疾病流行病学合作研究;我国十组人群心血管病及其危险因素对比研究;高血压、冠心病、脑卒中一级预防研究;心脑血管疾病高发区、低发区的危险因素及流行趋势的对比研究;我国心血管病发病趋势预测及 21 世纪预防策略的研究;冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案的研究

项目来源:中国和美国医药卫生科技合作项目;国家“六五”至“十五”科技攻关课题资助项目

项目负责人:陶寿洪、吴锡桂、周北凡、武阳丰(100037 北京,中国医学科学院阜外心血管病医院流行病学研究室)

起止时间:1980-2005 年

项目获奖:1988 年卫生部科技进步二等奖;1990 年卫生部科技进步三等奖;1991 年中国医学科学院科技进步三等奖;1997 年卫生部科技进步三等奖

中国医学科学院阜外心血管病医院流行病学研究室从 20 世纪 80 年代到 21 世纪初连续 20 余年承担心血管病国家科技攻关任务,结合中美心血管病和心肺疾病流行病学合作研究,引进了国际标准化的研究设计和方法,坚持多中心长期协作,得到丰硕的研究结果^[1-6]。率先在国内外揭示了我国心血管病发病率及其危险因素在人群中的水平、分布特点和变化趋势;从国家“八五”期间开始进入队列的前瞻性研究阶段^[7],为确定我国人群心血管病发病的危险因素和制定 21 世纪人群防治策略提供了有力的科学证据,并为临床上综合评估心血管病发病的危险度提供了便利的工具。现将心血管病危险因素的前瞻性研究结果进行专题总结。

一、研究队列

中美心血管病和心肺疾病流行病学合作研究队列(中美队列)于 1981-1982 年在北京和广州两市产业工人、郊区农民中应用国际标准化调查方法进行预调查,于 1983-1984 年正式进行心血管病危险因素基线调查,调查对象年龄 35~54 岁,男女各半,共计 11 155 人。血脂在阜外医院流行病学研究室实验室和广东省心血管病研究所实验室测定,两个实验室都接受美国疾病预防控制中心血脂测定标准化质量控制。这个队列的特点是基线调查项目较全,质量控制严格,随访时间长。

国家“六五”科技攻关队列(“六五”队列)基线调查于 1982-1985 年在山西省孟县农民、陕西省汉中农民、浙江省舟山渔民、广西自治区武鸣农民、江苏省金坛农民和河北省迁安矿工中进行,采用与中美队列相同的抽样和标准化调查方法,血脂测定接受阜外医院流行病学研究室实验室质量控制。以上 6 组基线调查人群加上中美合作研究的 4 组,共计

10 组人群形成“六五”队列,共计 30 560 人。这个队列的特点是人数比较多,覆盖的地区较广,随访时间长,发病例数较多,但没有血糖数据。

国家“八五”科技攻关队列(“八五”队列)在 1992-1994 年以上 10 组目标人群中再次整群随机抽样 35~59 岁 1000 人样本进行危险因素调查,并增加了北京城市居民和上海城市居民两个样本人群,共计 17 330 人。血脂测定在各协作单位实验室进行,调查前由阜外心血管病医院流行病学研究室进行为期半年的质量控制和考核。其特点是基线调查在 20 世纪 90 年代进行,人群覆盖面较广,调查项目较全,能反映较近期危险因素的水平,但随访时间相对较短。

上述研究的随访方法按照统一标准方案^[8],从 1991 年开始,每两年一轮,对中美队列和“六五”队列进行随访,1996 年开始对“八五”队列进行随访,随访要求了解队列中每个对象的心血管病发病和各种原因死亡,如发生心血管病事件要求地区协作中心到相关医院、卫生所或家庭收集有关资料填写专门表格作为诊断依据,由当地协作中心的诊断委员会做出诊断,由阜外心血管病医院流行病学研究室汇总核实。随访终点除各种原因死亡外,包括冠心病事件(急性心肌梗死、冠心病猝死及其他冠心病死亡)和脑卒中事件(出血性、缺血性),诊断标准均参照 WHO MONICA 方案^[9]。分析用“缺血性心血管病”为终点时是指冠心病事件加缺血性脑卒中事件^[10]。随访到 2000 年,中美队列和“六五”队列平均随访 15.1 年,“八五”队列平均随访 6.4 年。

二、研究结果

中美队列随访期间发生冠心病事件 128 例,缺血性脑卒中事件 307 例,合计缺血性心血管病事件 422 例。出血性脑

卒中事件 141 例。“六五”队列随访到 2000 年,共发生冠心病事件 335 例,缺血性脑卒中事件 615 例,合计缺血性心血管病事件 928 例。出血性脑卒中事件 419 例。“八五”队列随访到 2000 年,共发生冠心病事件 44 例,缺血性脑卒中事件 85 例,合计缺血性心血管病事件 128 例。出血性脑卒中事件 65 例。

1. 血压升高是中国人群最重要的心血管病危险因素。高血压患病率高,致心血管病的相对危险高达 3~4。血压升高对于心血管病发病的相对危险是连续的,根据“六五”队列的研究结果(表 1),从收缩压 110~119 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)开始,随收缩压水平每增高 10 mm Hg,与收缩压 <110 mm Hg 相比,冠心病事件和脑卒中事件的多因素调整相对危险持续升高,具有统计学意义。收缩压在 120~139 mm Hg,导致的冠心病超额发病例数占总超额例数的 33.5%,导致脑卒中超额发病例数占总超额例数的 32.9%;收缩压 140~159 mm Hg 导致的冠心病超额发病例数占总超额例数的 24.0%,导致脑卒中超额发病例数占总超额发病例数的 25.7%。也就是说一半以上因血压升高而导致的超额发病是在血压正常偏高和一级高血压水平,提示对高血压的防治战线应该向前移,除对患者应积极治疗外,还必须采取全人群的健康促进策略和改善生活方式的措施,才能阻断高血压患者越治越多,患病率节节上升的问题。近年来国际上对脉压研究颇多,中美队列的研究表明脉压与冠心病和脑卒中发病之间存在显著关联,且独立于血压之外的其他危险因素,但在调整收缩压后其作用不再显现,表明中年人群脉压对心血管病发病的作用主要反映了收缩压的升高^[11]。

2. 吸烟显著增加缺血性心血管病的发病危险。在“六五”队列调整了年龄、性别、血压、血清总胆固醇(TC)后,吸烟对于冠心病发病的相对危险为 2.19,对缺血性脑卒中的相对危险为 2.01。研究还显示 TC 水平越高,吸烟对心血管病发病的危害越大,“六五”队列分析在基线 TC <160 mg/dl、160~199 mg/dl 和 ≥200 mg/dl 三组人群,调整地区、年龄、血

压、饮酒、体重指数等危险因素后,吸烟对于男性冠心病发病的相对危险分别为 1.43、2.03 和 2.71, 后者比 <160 mg/dl 组差异具有统计学意义,对于女性冠心病的相对危险分别为 0.97、2.82 和 2.48, 后者比 <160 mg/dl 组差异有统计学意义。而冠心病发病归因于吸烟的百分比,三组分别为 11.0%、33.5% 和 37.5%^[12]。提示在中国人群 TC 水平逐步升高的条件下,吸烟将对心血管病造成更大的危害。

3. 血脂异常显著增加缺血性心血管病发病的危险。中国人群 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)平均水平尚低于西方人群,1998 年 15 组 35~59 岁人群调查结果:男性和女性的均值分别为 186.0 mg/dl 和 184.4 mg/dl, 比美国相应年龄组人群均值(NHANES III 结果)低约 30 mg/dl。虽然人群 TC 均值较低,但中美队列前瞻性研究显示,TC、LDL-C 和非 HDL-C 升高仍然显著增加缺血性心血管病发病的危险。在多因素调整后,与 TC <200 mg/dl 相比,TC 200~219 mg/dl、220~239 mg/dl 和 ≥240 mg/dl 各层,缺血性心血管病的相对危险分别为 1.34、1.61 和 1.70(P 值分别为 0.051、0.005 和 0.002)。与 LDL-C <120 mg/dl 组相比,LDL-C 120~139 mg/dl、140~159 mg/dl 和 ≥160 mg/dl 各层的缺血性心血管病发病危险分别为 1.15、1.62 和 1.67(P 值分别为 0.345、0.006 和 0.005)。以上结果可为制定《中国成人血脂异常防治指南》提供参考^[13]。血清非 HDL-C 包括了 LDL-C 和其他致动脉粥样硬化的脂蛋白,与非 HDL-C <150 mg/dl 相比,150~169 mg/dl、170~189 mg/dl 和 ≥190 mg/dl 各层缺血性心血管病的相对危险分别为 1.44、1.81 和 1.53(P 值分别为 0.017、0.001 和 0.024)。国外一些前瞻性研究结果显示,TC/HDL-C 比值比 LDL-C 对冠心病的预测能力更强,中美队列研究显示 TC/HDL-C 比值 4.0~4.5,缺血性心血管病的相对危险为 1.38(P=0.063),≥4.5 相对危险为 1.71(P<0.000)^[14]。据以上结果可以考虑,在中国人群血脂异常防治指南中增加非 HDL-C ≥170 mg/dl 和 TC/HDL-C ≥4.5 为血脂异常的参考指标。

表1 “六五”队列研究的收缩压水平与冠心病、脑卒中发病率(/10 万人年)和超额发病例数

收缩压水平 (mm Hg)	冠 心 病						脑 卒 中					
	随访人年数	发病例数	年龄性别调整发病率	多因素调整相对危险	超额发病例数*	占总超额发病例数的百分比	随访人年数	发病例数	年龄性别调整发病率	多因素调整相对危险	超额发病例数*	占总超额发病例数的百分比
<110	120 752	31	27.5	1.00	0.0	-	120 650	70	68.0	1.00	0.0	-
110~	106 346	53	52.2	1.66	23.7	15.6	106 055	117	114.8	1.70	44.8	8.1
120~	72 336	51	68.8	2.17	31.1	20.5	72 022	139	188.2	2.78	90.0	16.2
130~	37 607	30	69.2	2.15	19.7	13.0	37 353	118	286.4	4.08	92.6	16.7
140~	17 258	19	105.8	2.61	14.3	9.4	17 070	72	376.1	5.02	60.4	10.9
150~	10 406	25	249.9	5.38	22.3	14.6	10 183	89	788.4	9.93	82.1	14.8
160~	5 797	18	215.3	6.72	16.4	10.8	5 576	69	1361.3	14.31	65.2	11.8
170~	3 254	12	193.2	7.97	11.1	7.3	3 109	53	1744.6	19.71	50.9	9.2
≥180	3 048	14	244.1	9.43	13.2	8.7	2 807	70	2799.1	29.49	68.1	12.3

* 超额发病例数:该组实际发病例数 - 该组随访人年数 × <110 mm Hg 组的年龄性别调整发病率

4. 糖尿病是中国人群众动脉粥样硬化性心血管病的重要因素。中美队列随访到 1997 年的分析结果显示:在空腹血糖正常 (<6.1 mmol/L)、空腹血糖异常 ($6.0\sim 7.0$ mmol/L)和糖尿病 (≥ 7.0 mmol/L)三组,冠心病的年龄调整发病率男性和女性分别从 $8.2/10$ 万和 $3.6/10$ 万上升到 $30.2/10$ 万和 $19.8/10$ 万^[15]。多因素调整后,糖尿病与血糖正常组相比冠心病发病的相对危险为 3.22 (95% CI: $1.37\sim 7.56$)。缺血性脑卒中发病的相对危险为 3.05 (95% CI: $1.75\sim 5.32$)。女性冠心病和缺血性脑卒中发病的相对危险分别为 3.78 和 5.58 ,男性相对危险分别为 2.84 和 1.44 (未达到统计学显著水平)。糖尿病对于出血性脑卒中未见显著影响。

5. 超重和肥胖是心血管病死亡及总死亡的危险因素之一。“六五”队列随访 9 年结果显示,冠心病和脑卒中死亡 676 例^[16]。按照中国肥胖问题工作组对中国成人超重和肥胖的划分标准:体重指数 (BMI) < 18.5 为体重过低, $18.5\sim 23.9$ 为体重正常, $24\sim 27.9$ 为超重, ≥ 28 为肥胖,如以体重正常组为对照,在剔除了随访早期 (5 年内) 死亡和吸烟者 (可能的混杂因素) 后,超重组和肥胖组冠心病和脑卒中死亡的相对危险分别为 1.47 (95% CI: $1.06\sim 2.03$) 和 2.48 (95% CI: $1.58\sim 3.89$)。体重正常者总死亡的危险最低,体重过低和肥胖 (BMI ≥ 28) 都导致总死亡危险增高^[17]。“八五”队列研究还显示,男性腰围 $85\sim 95$ cm,女性腰围 $80\sim 90$ cm,缺血性心血管病发病的相对危险是 1.43 (95% CI: $0.897\sim 2.272$)。男性腰围 ≥ 95 cm、女性腰围 ≥ 90 cm,缺血性心血管病的发病危险达到 2.36 (95% CI: $1.394\sim 3.994$)。表明中心性肥胖也显著增加心血管病发病的风险。

6. 低危险因素可降低人群死亡危险和增加人群期望寿命。如果上述危险因素都在合理水平,是否会降低死亡的危险和增加期望寿命呢? 将低危险定义为:血压 $< 120/80$ mm Hg (2 周内未服用降压药)、TC < 5.17 mmol/L、BMI $18.5\sim 24$ 、不吸烟,在“六五”队列数据完整的 24 900 人群中,合乎此标准的共 4532 人,仅占 18.2%。随访 15 年,在低危险队列中共发生 243 例死亡 (冠心病 6 例、脑卒中 15 例、117 例癌症),在其余队列人群中发生死亡 2383 例 (冠心病 182 例、脑卒中 333 例、癌症 934 例)。用 Cox 回归模型调整年龄后,低危险队列与其余队列人群相比,男性冠心病、脑卒中、癌症和总死亡的相对危险分别为 0.51 、 0.30 、 0.86 和 0.77 ,女性分别为 0.11 、 0.31 、 0.84 和 0.67 。低危险组男性和女性平均期望寿命分别增加 2.6 和 4.0 年^[18]。

7. 多重危险因素综合评估工具具有开发和应用前景。心血管病是多因素的疾病,虽然研究已证明上述各项因素是中国人群众心血管病独立的危险因素,但如何对个体心血管病发病的绝对和相对危险度进行综合量化评估是危险因素研究走向临床实践的关键,从国家“九五”到“十五”科技攻关期间利用 3 个队列的研究结果,求出危险因素和发病关系的优化数学模型,在此基础上制定出便于临床应用的多重危险因素综合评分表和图,并开发出便于临床和公众进行危险度评

估的简便自动化计算工具,只要输入个体危险因素的值,即可显示其 10 年内发生缺血性心血管病的绝对危险和相对危险,从而为临床决定干预措施和力度提供科学依据,跨出了从流行病学研究走向临床实践和公众教育的重要一步^[19]。

8. 主要危险因素异常可增加心血管病发病人群归因危险度百分比。从公共卫生角度,我们还必须了解在人群中心血管病发病有多大比例归因于各项危险因素异常。根据“八五”队列研究结果,各项危险因素异常在队列中的患病率,在调整年龄、性别和饮酒后对于缺血性心血管病发病的风险比和人群归因危险度百分比见表 2。

表 2 “八五”队列研究中主要危险因素异常的人群归因危险度百分比 (Cox 回归, 控制年龄和性别)

危险因素异常*	患病率 (%)	危险率 (95% CI)	人群归因危险度 (%)
高血压	22.26	3.369 (2.294~4.949)	34.53
高胆固醇	12.70	2.010 (1.333~3.031)	11.37
吸烟	35.61	2.318 (1.480~3.708)	31.94
糖尿病	3.28	1.946 (1.036~3.656)	3.01

* 高血压:收缩压 ≥ 140 或舒张压 ≥ 90 mm Hg,或服用降压药;高胆固醇:TC ≥ 220 mg/dl;吸烟:过去 1 年吸烟每天 1 支以上;糖尿病:空腹血糖 ≥ 126 mg/dl

以上结果提示,在中国人群中采取综合措施控制四大危险因素,可以使缺血性心血管病发病的危险减少 80%,重点防治高血压和戒烟,可以使缺血性心血管病发病的危险降低三分之二。

三、总结

这项连续 20 年的研究是在国家科技攻关课题资助项目的支持下,参加人数最多,坚持时间最长的心血管病前瞻性研究,它以系统的科学证据表明了中国人群众心血管病危险因素的特点是:① 血压升高是导致发病的最强因素,在高于理想血压而未达到高血压水平时发病的危险已显著增高,防治战线应该前移;② 吸烟是中国人群众心血管病发病的第二大危险因素,人群中约三分之一的心血管病发病可归因于吸烟,随 TC 水平的升高,吸烟的危害增大;③ 虽然中国人群众平均血脂水平尚低于西方人群,但血脂异常对于心血管病发病的独立作用已经显现,人群中约 10% 的发病可归因于高 TC;④ 糖尿病是中国人群众心血管病发病的独立危险因素,一旦患病率上升,其危害将更大;⑤ 虽然中国人群众平均 BMI 和腰围尚低于西方,但整体超重、肥胖和中心性肥胖仍显著增加心血管病发病和死亡。预测控制以上危险因素可以显著降低人群发病率和死亡率,延长期望寿命。这些结果已为制定我国高血压、血脂异常和超重肥胖防治指南提供了流行病学证据,并提示 21 世纪我国心血管病防治应以防治高血压和戒烟为重点,采取促进全人群健康生活方式和治疗管理高危人群相结合的策略,防止超重肥胖、糖尿病和血脂异常患病率的上升。回顾 20 年的艰辛历程提示我们:慢性病流行病学

研究要耐得住寂寞,贵在坚持和协作,重在培养队伍和脚踏实地。在这个新的科学领域,老一辈的开创者吴英恺、陶寿淇教授虽然已经离去,但他们开创的事业后继有人,研究前景十分广阔。例如,如何将新的危险标志引入前瞻性研究,如何将亚临床指标纳入前瞻性研究,如何结合中国人群的特点将遗传因素、生活方式、社会经济指标和危险因素联系起来,如何在危险度综合评估的基础上进行干预试点并制定综合性的预防指南等,都是我们面临的新课题,因此仍然任重而道远。

[中国心血管病流行病学多中心协作研究协作组包括专题承担单位:中国医学科学院阜外心血管病医院流行病学研究室;参加单位(限于参加前瞻性队列研究的单位):广东省心血管病研究所,首都钢铁公司职工医院,北京市石景山区慢性病防治科研究所,山西省孟县人民医院,陕西省汉中市心血管病研究所,广西医科大学第一附属医院,广西武鸣华侨农场职工医院,浙江医科大学第二附属医院,浙江省舟山市心血管病研究所,南京医科大学附属医院,江苏省金坛市卫生防疫站,首都钢铁公司矿山职工医院,北京心肺血管疾病研究所,上海华山医院神经病学研究所]

(周北凡 整理)

参 考 文 献

- 1 Wu XG, Zhou BF, Tao SC, et al. An epidemiological comparative study of hypertension and its risk factors in 10 populations of China — a report of the baseline phase Proc. CAMS and PUMC, 1988, 3: 222-226.
- 2 People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China Baseline report from the P. R. C.-U. S. A. Collaborative Study. *Circulation*, 1992, 85: 1083-1096.
- 3 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.
- 4 国家“八五”科技攻关专题协作组. 90年代初期我国心血管病的总体形势和特点. *中国慢性病预防与控制*, 1996, 4: 145-149.
- 5 国家“九五”科技攻关课题协作组. 我国心血管病发病趋势预测及 21 世纪预防策略的研究. *医学研究通讯*, 2003, 32: 2-5.
- 6 国家“九五”科技攻关协作组. 我国中年人群心血管病主要危险因素流行现状及从 80 年代初到 90 年代末的变化趋势. *中华心血管病杂志*, 2001, 29: 74-79.
- 7 张红叶, 杨军, 周北凡, 等. 我国十组人群脑卒中危险因素的前瞻性研究. *中国慢性病预防与控制*, 1996, 4: 150-152.
- 8 周北凡, 吴锡桂, 主编. *心血管病流行病学调查方法手册*. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997. 150-169.
- 9 WHO MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). A major international collaboration. *J Clin Epidemiol*, 1988, 41: 105-114.
- 10 武阳丰, 周北凡, 李莹, 等. 缺血性心血管病: 一个反映血脂异常潜在危险的新指标. *中华心血管病杂志*, 2004, 32: 173-176.
- 11 周北凡, 刘小清, 武阳丰, 等. 我国中年人群血压对于心血管病发病的预测价值. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 687-691.
- 12 Xie GQ, Wu YF, Zhou BF, et al. The relationship between smoking and risk of coronary heart disease by different levels of serum total cholesterol (abstract). *The Third Congress of the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases*. p81.
- 13 李莹, 陈志红, 周北凡, 等. 血脂和脂蛋白水平对我国中年人缺血性心血管病事件的预测作用. *中华心血管病杂志*, 2004 (待发表).
- 14 李莹, 陈志红, 周北凡, 等. 中国中年人群血清 TC/HDL-C 比值与缺血性和出血性卒中发病危险性. *中华神经科杂志*, 2004 (待发表).
- 15 周北凡, 刘小清, 武阳丰, 等. 我国中年人群糖尿病和空腹血糖异常对心血管病发病的预测价值. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 226-230.
- 16 Zhou BF, Wu YF, Yang J, et al. Overweight is an independent risk factor for cardiovascular disease in Chinese population. *Obesity Review*, 2002, 3: 147-156.
- 17 赵连成, 周北凡, 武阳丰, 等. 体重指数与死亡的前瞻性研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23: 24-27.
- 18 赵连成, 周北凡, 李莹, 等. 低心血管病危险人群死亡的相对危险及期望寿命. *中华内科杂志*, 2002, 41: 291-294.
- 19 国家“十五”攻关“冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案的研究”课题组. 国人缺血性心血管病发病危险的评估方法和简易评估工具的开发研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 893-901.

(收稿日期: 2004-02-05)

(本文编辑: 张林东)