

· 综述 ·

心血管病预测模型研究进展

陈金宏 何耀 秦银河

【关键词】 心血管病; 预测模型

A review of cardiovascular disease prediction model at home and abroad CHEN Jin-hong¹, HE Yao², QIN Yin-he².

1 The Armed Police General Hospital, Beijing 100039, China;

2 The General Hospital of PLA

Corresponding author: QIN Yin-he, Email: cjh007@126.com;

HE Yao, Email: yhe301@sina.com

This work was supported by grants from the Health Care Fund in the Ministry of Health of China (No. 06H050), Research Grant of the Ministry of Science and Technology Support Projects for the Plan of China (No. 2009BA186B01), Medical Research Grant of the Ministry of Health of PLA for the "Eleventh Five-Year Plan" in China (No. 06L037) and Key Projects of Beijing Medical Scientific Development Foundation (No. 2007-2039).

【Key words】 Cardiovascular disease; Disease Prediction model

20 世纪六七十年代,大多数工业化国家冠心病的死亡率急剧上升,并达到高峰。为预测个人冠心病发病风险,有针对性地采取干预措施,西方国家开发出以 Framingham 模型 (Framingham model) 为代表的多种心脑血管疾病预测模型,这些模型的应用方便了临床诊断和防治,提高了公众对疾病危险因素的认识,且有利于卫生资源合理分配。为此,国内一些学者参照相关研究开发出了适合国人的心脑血管疾病预测模型,也取得了较好的效果。本文就国内外主要的心血管病的预测模型研究综述如下。

1. 危险因素: 心血管病危险因素包括独立危险因素、促发性危险因素、条件性危险因素和危险标记。独立危险因素是指凡对缺血性心血管病产生因果影响的因素^[1], 现已公认的独立危险因素有吸烟、高血压、血脂异常、高血糖、年龄。促发性危险因素是指可加重独立危险因素的因素, 如肥胖、体力活动少、早发缺血性心脑血管疾病、家族史、种族特征和心理社会因素等。条件性危险因素是与缺血性心血管病的危险性相平行, 但因果、定量及独立关系尚未明确, 如甘油三

酯(TG)、HDL-C、脂蛋白 a、同型半胱氨酸、纤维蛋白原、C-反应蛋白、炎性标记等。危险标记(risk marker)是指有助于识别心血管病的指标, 如左室重量指数、心肌酐等, 与心血管病危险因素显著相关, 但无因果关系。

国外已有大量关于心脑血管疾病的预测模型, 多是基于若干个基线危险因素对心血管病进行预测。国内外主要预测模型见表 1, 其中列举了模型的名称、提出的年份、研究人群及年龄段、模型引入的危险因素(自变量)、效应指标、所采用的数学模型。

2. 国外主要心血管病预测模型:

(1) 弗明汉心脏研究(FS)预测模型: 20 世纪初, 冠心病逐渐成为美国和其他许多西方国家最主要的死亡原因。1948 年, 美国开展 FS, 首次提出心血管病危险因素的概念, 并对各个危险因素进行了细致的研究。1967 年利用 logistic 回归开发了冠心病发病预测模型^[15], 1973 年后陆续开发了基于各种预测模型的评估工具^[16,17]。1991 年又结合 FS 子代研究得出新的预测模型, 包括冠心病、脑卒中、心血管病的预测模型², 首次将年龄、性别、吸烟状况、SBP、DBP、TC/HDL-C、糖尿病、ECG-LVH 作为危险因素纳入, 研究表明综合控制多种危险因素对降低未来心血管病发病及死亡意义重大。

1998 年, FS 在上述模型的基础上依据 JNC-V (Joint National Committee) 和 NCEP III (国家胆固醇教育计划第三期), 将连续因变量转化为分类变量, 建立了更接近临床实际的冠心病 10 年发病危险预测模型, 并在此基础上开发了新的评估工具^[3]。研究结果提示, 对于中年白人, 血压、总胆固醇、LDL-C 是预测未来冠心病发病最关键的危险因素。

弗明汉系列研究的意义是通过同一批人群的长期随访观察, 以分析心血管病及其影响因素。经过两代研究者的努力, 在过去的 60 年内发表了千余篇科学论文, 确定了心脏病、中风和其他心脑血管疾病的重要危险因素, 为进一步的临床实验铺平了道路, 并带来预防医学的革命, 改变了医学界和公众对疾病起源的认识。

2001 年, 美国心肺血管病研究所组织专门的专家组^[18], 通过比较美国其他几项前瞻性研究的资料得出结论: FS 得出的预测方程能够很好地适用于大多数美国成年人, 但对西班牙裔、亚裔及老年美国人误差较大, 对中国人存在着明显的低估。因此, 很多国家和地区倾向利用自己的研究队列建立适宜本人群特点的预测模型。

(2) Whitehall 积分: 1989 年, 冠心病预防小组 (Coronary Prevention Group) 和英国心脏基金会 (British Heart Foundation) 联合成立了一个小组, 其目的是制定一个草案来对冠心病进行早期预防。小组委托英国 Dundee 大学

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.025

基金项目: 中央保健科研课题(06H050); 国家科技支撑计划(2009BA186B01); 军队“十一五”课题(06L037); 首都医学发展基金重点项目(2007-2039)

作者单位: 100039 北京, 武警总医院医务部(陈金宏); 解放军总医院老年医学研究所(何耀, 秦银河)

通信作者: 秦银河, Email: cjh007@126.com; 何耀, Email: yhe301@sina.com

表 1 国内外主要心血管病的预测模型

预测公式	样本人群	危险因素	效应指标	模型
Framingham (Anderson, 1991) ^[2]	美国白人 (30~74岁)	年龄、性别、吸烟状况、SBP、DBP、TC/HDL、糖尿病、ECG-LVH	4~12年内的冠心病事件及死亡、所有的心血管病及死亡、所有的脑血管病事件、心肌梗死	Cox比例风险回归
Framingham (Wilson, 1998) ^[1]	美国白人 (35~74岁)	年龄、性别、吸烟状况、SBP、TC/HDL、饮酒、目前是否患有心血管疾、是否绝经(女)、TG(女)	2年内的冠心病事件	Weibull accelerated failure time
Whitehall 积分(1991) ^[4]	英国白人 (40~59岁)	年龄、性别、TC、SBP、DBP、每日吸烟量	5或10年内的冠心病引发的死亡事件	logistic回归
Systematic Coronary Risk Evaluation(SCORE), 2003 ^[5]	欧洲白人 (45~64岁)	年龄、性别、吸烟状况、SBP、TC、居住在“高”风险国家或“低”风险国家	10年内因冠心病或心血管病死亡	Weibull accelerated failure time
Munster Heart Study (PROCAM), 2002 ^[6]	德国白人 (35~65岁, 男性)	年龄、吸烟、SBP、LDL、HDL、TG、gamma-GT、糖尿病、是否有心绞痛、心梗家族史	10年内的心梗及冠心病死亡	神经网络
INDANA 研究, 2001 ^[7]	欧洲及美国白人 (30~85岁)	年龄、性别、SBP、TC、身高、肌酐浓度、吸烟、糖尿病、ECG-LVH、脑梗病史、心梗病史	5年内心血管病引起的死亡事件	Cox比例风险回归
Ethrisk, 2006 ^[8]	英国黑人及其他6个少数民族(35~54岁)	年龄、性别、每日吸烟量、SBP、TC/HDL、糖尿病、ECG-LVH、民族	10年内的心血管病事件	Cox比例风险回归
ASSIGN, 2007 ^[9]	苏格兰白人 (30~74岁)	年龄、性别、每日吸烟量、SBP、TC/HDL、家族史、SIMDSC10 deprivation score	10年内的心血管病事件	Cox比例风险回归
Qrisk, 2007 ^[10,11]	英国人 (35~74岁)	年龄、性别、吸烟状况、SBP、TC/HDL、BMI、家族史、是否采取抗高血压治疗、Townsend area deprivation score	10年内的心血管病事件	Cox比例风险回归
中美队列, 2003 ^[12]	中国人 (35~64岁)	年龄、性别、SBP、TC、BMI、吸烟、糖尿病	10年内的缺血性心血管病事件	Cox比例风险回归
“十五”攻关课题, 2003 ^[13,14]	中国人 (35~59岁)	年龄、性别、SBP、TC、BMI、吸烟、糖尿病	10年内的心血管病事件	Cox比例风险回归

Tunstall-Pedoe 教授设计一个简单实用的风险积分系统^[4]。设计过程为：首先利用 logistic 回归开发出 Dundee 积分，其次根据 Dundee 积分设置 Dundee 等级，取值范围为 1~100，1 为高危，必须马上采取措施，100 为低危，一般建议即可；最后依据 Dundee 等级开发出了基于基线风险因素的 Dundee 风险罗盘，根据基线指标设置罗盘即可查看 Dundee 等级。这个模型的优势在于所选自变量比较容易测量，实用型较强，罗盘同时进一步方便了全科医生和护士使用，小范围的应用结果较为理想。

(3) Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)：由于 FS 模型的直接应用导致如下问题：高估了欧洲一些国家和地区的心血管患病风险；把“非致命性心血管病”作为终点事件难以测量；使用本地数据难以对 FS 模型进行校正。因此，欧洲心血管协会和第二届 Joint Task Force 集成了具有代表性的来自欧洲各个地域的 12 个队列研究资料，从而建立起了 SCORE 模型^[5]。模型的特色在于把年龄作为一个衡量暴露时间长短的尺度而没有单独作为一个变量；预测的是 10 年内的心血管致命性死亡事件；使用了两个并行的模型，分别基于 TC 和 TC/HDL-C；将欧洲分为高风险区和低风险区，考虑环境因素。在验证队列里应用 SCORE 模型，ROC 曲线下面积的 95%CI：0.71~0.84，说明在欧洲这个地域范围内该模型具有较好的应用价值，但目前还没有看到该模型在欧洲

以外国家应用报道。

(4) Munster Heart Study (PROCAM)：PROCAM 研究人群选取的时间段为 1979—1985 年，人群来自德国 52 家企业雇员及当地政府官员，共 20 060 人。对随访期间的心血管病事件采取了较为严格的质量控制措施，对自变量进行了仔细的筛选。按照 4:1 的比例随机生成建模队列和验证队列，将验证队列基线数据代入模型以检验模型的预测能力。该研究的特色是采用了两种神经网络模型：含一个隐含层的多层感应机模型 (multi-layer perceptron network with one hidden layer, MLP) 和概率神经网络 (probabilistic neural network, PNN)，并和传统 logistic 回归模型进行了比较^[6]。结果表明，ROC 曲线下面积 MLP (0.897) 大于 PNN (0.872)，均大于 logistic 回归模型的曲线下面积 (0.840)，也都大于 FS 的面积。笔者预计，使用 MLP 来定义高风险人群，如早期采取药物预防，可预防中年人 25% 的冠心病事件，logistic 回归模型和 PNN 分别为 15% 和 11%。本文是神经网络模型第一次在前瞻性队列研究中预测冠心病的绝对风险，其研究结果充分说明了一个优良的神经网络模型，可具备良好的预测能力；不足是采用自身队列回代检验，说服力不强。

(5) INDANA (individual data analysis of antihypertensive intervention trials) 研究：INDANA 研究牵头人为伦敦卫生与热带医学学院教授 Pocock，目的在于开发一个容易推广应用

的心血管病死亡事件的预测模型^[7]。该研究的特色是:①人群特殊,为高血压患者;②终点事件是心血管病引起的死亡,而不仅仅是冠心病引发的死亡,本研究从实证的角度证明了可以将脑梗死和冠心病合到一起作为模型的因变量,单病种预测模型主要的危险因素对合并模型的影响依旧显著;③收集了欧洲及北美洲主要的8个随机对照实验数据(安慰剂对照或空白对照),为多中心的临床研究,其模型具有较好的推广应用价值。

研究结果表明,年龄是最强的危险因素,其次是性别和吸烟,吸烟对女性和较为年轻的中老年组的不利影响更为显著。

(6)Ethrisk 评分:大部分发表的预测模型都是基于白色人种,有证据表明,现有的大部分模型不适用于有色人种,Ethrisk Score 是调整后的FS模型在有色人种中的应用^[8],样本人群来自英国黑人及其他6个少数民族(印度裔、不丹裔、巴基斯坦裔、菲律宾黑人、华裔及爱尔兰裔),使用了改良后的Cox比例风险回归模型。示例数据表明,10年冠心病风险最大的是巴基斯坦裔,风险最小的是菲律宾黑人,心血管病风险最小的是华裔。该研究的意义在于提供了一种针对不同民族如何合理利用FS模型的范例。

(7)ASSIGN 评分:ASSIGN Score 是 Tunstall-Pedoe 教授指导下针对爱尔兰人开发的另一个风险预测模型⁹,模型假设不同社会阶层的人因生活条件、知识素质、医疗服务可及性的差异导致了生活质量的差异,从而影响到未来的心血管病患病风险。该模型的特色和意义在于引入了苏格兰社会综合剥夺指数(Scottish index of multiple deprivation, SIMD, 反映社会阶层的量表)作为因变量。其研究结果表明,吸烟量、剥夺指数、家族史是最重要的危险因素,同FS模型比较,ASSIGN模型的判别能力略强。男性ROC下曲线面积为0.727,略高于FS的0.716。

(8)QRISK 评分:QRISK Score 是以 Park 大学的 Hippisley-Cox 教授为首的英国专家开发的最新风险预测模型¹⁰,计算模型的数据来自318个全科医生站的日常数据,总人群达到128万,覆盖面较广。自变量借鉴ASSIGN,引入了社会剥夺指数。在验证队列里进行QRISK Score、ASSIGN Score、FS Score 预测能力的比较。总体来看,对高风险人群的识别能力,FS高估了35%,ASSIGN高估了36%,而QRISK仅高估了0.4%;因此,QRISK 更适合在英国人群中使用。一年后,他们又开发出了旨在预测不同族群发病风险的QRISK2¹¹,并和国立健康和卓越临床研究所(NICE)使用的FS模型相比较,QRISK2判别能力要优于FS,FS高估了英国人的心血管病风险,QRISK 评分在英国国内的应用较为理想。

3. 我国主要心血管病预测模型:

(1)中美队列:1981年中美两国科学家就心血管病流行病学合作研究建立了正式的沟通机制和研究方案,美国为中国提供经验、技术和人才,在研究中采用国际标准方法进行横截面研究及前瞻性研究。国内牵头的研究机构主要是中国医学科学院阜外心血管病医院。研究人群仅包括北京首

都钢铁公司工人、北京石景山区农民、广州造船厂工人和广州番禺县农民4个人群。该课题组于1983—1984年秋季进行正式基线调查。1987—1988年对该人群进行了复查,除基线患有冠心病、脑卒中、癌症者外,全部进入每两年一次的随访计划,共计11155人。截至到2000年平均随访15.1年。

从20世纪80年代初至90年代末,心血管病主要危险因素的群体水平在我国人群中发生了巨大的变化,因此采用1993—1994年同年龄组独立样本人群均值来对Cox比例风险回归模型主要危险因素的回归系数进行校正得出新的模型。回代检验的队列随访人群是中国心血管病学多中心协作研究于“八五”攻关期间进行心血管病危险因素调查后随之建立的队列随访人群(八五队列)。将校正后的最优模型分别回代到中美队列和八五队列进行验证,并将因变量分类化建立了简易预测模型和评分工具^[12]。结果发现,男性最优模型的AUC为0.799。女性最优模型的AUC为0.844;男性简易模型的AUC为0.796,女性简易模型的AUC为0.845。无论男女性,简易模型和最优模型的AUC几乎完全一样,均高于FS的AUC。该研究的缺陷是样本地域范围较小,代表性局限。

(2)“十五”攻关课题:“六五”、“七五”期间,北京心肺血管疾病研究所牵头先后完成了两次全国规模的高血压抽样调查,16个人群的心血管发病死亡监测(中国MONICA项目)和10组人群心血管病及危险因素对比研究等项较大规模的研究。“八五”期间,北京心肺血管疾病研究所研究证实^[17],高血压是目前中国人群最重要的危险因素。预测模型采用了Cox比例风险模型,自变量和因变量设置同中美队列。男性ROC曲线下面积为0.780,女性为0.760,略低于中美队列,但仍然说明预测模型有较好的判别能力。“九五”期间,大量的研究证实,冠心病和缺血性脑卒中二者主要危险因素的种类基本相同,各危险因素对发病的贡献大小也相同,在研究中可将二者合并作为终点事件。“十五”攻关课题“冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案的研究”^[18],初步建立了适合我国人群疾病特点的国人缺血性心血管病10年发病危险评估方法及简易评估工具,方便了临床一、二级预防使用。

4. 总结与展望:以上研究具有如下特征:①样本人群年龄在29~75岁之间;②绝大部分研究排除基线已患有心脑血管疾病者;③前瞻性队列研究设计,观察时间多为10年或以上;④使用的模型大部分为Cox比例风险回归模型;⑤除FS模型应用范围稍广外,其余模型的外推能力较弱,没有在大范围内得以应用,存在“本地优势”(Home Advantage)。近年来,随着国人生活水平的提高,心脑血管疾病成了危害我国人群健康的第一“杀手”。我国心脑血管疾病的流行特征和西方国家明显不同:我国脑梗死发病率高于西方国家,而冠心病发病率低于西方国家。在我国,冠心病的发病率大概是脑卒中发病率的1/5至1/3,其中2/3的脑卒中属于缺血性脑卒中。疾病预测是现代健康管理关键一步,可起到早发现早诊断早预防疾病的作用,如何根据生活水平的变化,利用医院人群的队列资料、综合相关临床指标等数据,建立符合国情的预测个体发病风险的预测模型是今后研究的重点和难

点所在。

参 考 文 献

- [1] Lv ZR. Prevention of cardiovascular disease risk factors and evidence-based medicine. *Huaxia Med*, 2002, (3): 3-7. (in Chinese)
吕卓人. 心血管病危险控制与循证医学. *华夏医药*, 2002, (3): 3-7.
- [2] Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*, 1991, 83:356-362.
- [3] Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998, 97:1837-1847.
- [4] Tunstall-Pedoe H. The dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors. *BMJ*, 1991, 303:744-747.
- [5] Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe; the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003, 24:987-1003.
- [6] Voss R, Cullen P, Schulte H, et al. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the prospective cardiovascular munster study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol*, 2002, 31:1253-1262.
- [7] Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*, 2001, 323:75-81.
- [8] Brindle P, May M, Gill PS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: a web-based risk score for seven British black and minority ethnic groups. *Heart*, 2006, 92:1595-1602.
- [9] Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish heart health extended cohort (SHHEC). *Heart*, 2007, 93:172-176.
- [10] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*, 2007, 335:136.
- [11] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008, 336:1475-1482.
- [12] Wu YF, Liu XQ, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults. *Circulation*, 2006, 114:2217-2225.
- [13] Zhao D, Wu ZS, Wang W, et al. Association between blood pressure level and risk of cardiovascular disease in Chinese: a cohort study in 11 province of China. *Chin J Cardiol*, 2001, 29(10): 612-617. (in Chinese)
赵冬, 吴兆苏, 王薇, 等. 中国 11 省市队列人群基线血压和 7 年累计心血管病发病危险的前瞻性研究. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(10):612-617.
- [14] The Collaborative Research group of the National 10th Five Year Plan Project, Study on Evaluation and Intervention of the Coronary Heart Disease and Stroke Integrated Risk. A study on evaluation of the risk of ischemic cardiovascular diseases in Chinese and the development of simplified tools for the evaluation. *Chin J Cardiol*, 2003, 31(12):893-901. (in Chinese)
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的评估方法及简易评估工具的开发研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12):893-901.
- [15] Truett J, Cornfield J, Kannel WB. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis*, 1967, (20):511-524.
- [16] American Heart Association. *Coronary Risk Handbook. Estimating the risk of coronary heart disease in daily practice*. Dallas: American Heart Association, 1973.
- [17] Kannel WB. Office assessment of coronary candidates and risk factor insights from the Framingham study. *J Hypertens*, 1991, 9 Suppl:S13-19.
- [18] Grundy SM, D'Agostino RB, Mosca L, et al. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation*, 2001, 104:491-496.

(收稿日期:2010-04-06)

(本文编辑:尹廉)

· 书 讯 ·

《暴力流行病学》现已出版

王声湧和林汉生教授主编的《暴力流行病学》已由人民卫生出版社出版发行。这部以暴力为主题的教科书籍,在医药卫生部门还是首次问世,也是全球第一部论述暴力的流行病学。该著作是继《伤害流行病学》和《伤害流行病学现场研究方法》之后,由人民卫生出版社实现王声湧教授“伤害和暴力控制三部曲”的宏愿,为我国伤害预防控制学科的发展起到导向性作用。

《暴力流行病学》详细介绍常见的暴力行为,大体分为人际间暴力、自我暴力和集团暴力三部分。人际间暴力围绕儿童虐待和校园暴力、虐待老人、妇女暴力和性暴力、医院工作场所暴力四个方面论述;自我暴力针对自杀的流行特征、自杀的危险因素、自杀的预防与控制及自杀危机的干预进行讨论;在集团暴力中介绍了集团暴力的定义和类型、近代常见的集团暴力及其应急管理,同时附加了近年来各地常发生的群体性事件;在暴力的研究方法一章中,著者详细介绍了运用流行病学和统计学方法在暴力研究上的心得和体会。

《暴力流行病学》中有相关的理论辨析、国内外现况描述、预防干预措施、案例分析和研究方法介绍。内容深入浅出,医学、社会学、心理学和哲学知识相映成辉、水乳交融,可供预防医学人员、医务工作者、卫生工作管理者和医学院校师生作为教科书、参考书,同时也是大众读者值得品味的常识读物。均可在人民卫生出版社网站和各购书网站以及各地书店订购。每本定价 36 元。

(王声湧 供稿)