

新危险因素在预测中年男性缺血性心血管病20年发病风险中的作用

金雪娟 周京敏 周俊 潘信伟 陈灏珠 葛均波
200032 上海, 复旦大学附属中山医院心血管病研究所
通信作者: 葛均波, Email: jin.xuejuan@zs-hospital.sh.cn
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.008

【摘要】 **目的** 评价 Framingham 冠心病预测模型(Framingham 模型)与国人缺血性心血管病发病风险预测模型(国人模型)在预测上海市中年男性缺血性心血管病20年发病中的准确性, 及预测模型引入新危险因素后的潜在附加值。**方法** 在1992年参加“中国11省市队列人群心血管病发病前瞻性研究(CMCS)”基线时无冠心病与脑卒中的840例上海市男性作为随访队列(CMCS上海队列), 每年随访一次, 记录本年度发生的心血管病事件和死亡。2007年复查基线危险因素, 并增加测量新的危险因素。采用C-statistic与Hosmer-Lemeshow χ^2 检验比较 Framingham 模型及国人模型的预测能力, 并以国人模型为基本预测模型, 将新危险因素依次独立添加至基本模型。通过计算受试者工作特征曲线下面积(AUC)、重新分类净改善(NRI)指数和综合判别改善(IDI)指数评价新危险因素的预测能力。**结果** 截止2014年12月, CMCS上海队列平均随访22.3年, 在可供分析的17 617人年中, 共发生冠心病事件(心肌梗死或/和冠心病死亡)24例和缺血性脑卒中45例。国人模型预测上海市中年男性20年缺血性心血管病发病风险表现良好, 其中 Framingham 模型: $AUC=0.657\ 6(95\%CI: 0.594\ 2 \sim 0.724\ 0)$, 国人模型: $AUC=0.726\ 5(95\%CI: 0.664\ 3 \sim 0.788\ 7)$, 国人模型优于 Framingham 模型, AUC增量为0.068 9(95%CI: 0.019 6~0.117 1), $P=0.006$ 。以国人模型为基本模型, 未发现新危险因素可显著改善模型的再分类能力。“高敏C反应蛋白”是唯一导致NRI显著增加的危险因素。2007年风险评分可显著改善IDI, 但净变化很小。**结论** 国人模型具有良好的预测上海市中年男性20年缺血性心血管病发病风险能力, 增加“高敏C反应蛋白”因素可小幅度改进风险预测, 但对改变临床风险的重新分类或鉴别策略收效甚微。

【关键词】 冠心病; 缺血性卒中; 风险预测; 中年男性

基金项目:上海市重要疾病联合攻关项目(2013ZYJB0901)

Role of novel risk factors in predicting risk of ischemic cardiovascular diseases in middle aged men in twenty years in Shanghai Jin Xuejuan, Zhou Jingmin, Zhou Jun, Pan Xinwei, Chen Haozhu, Ge Junbo
Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Ge Junbo, Email: jin.xuejuan@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To examine the existing Framingham Risk Score (FRS) and Chinese Risk Score (CRS) in predicting the development of ischemic cardiovascular diseases (ICVD), and determine potential added value of novel risk factors. **Methods** The China Multi-Provincial Cohort Study (CMCS) was a population-based prospective cohort study in 11 provinces of China. An annual follow up was conducted in 840 men aged 35 to 64 years in Shanghai cohort, who were without coronary heart disease and stroke at baseline examination in 1992, to collect the incidence data of ICVD events (coronary death, myocardial infarction, and ischemic stroke). The detection of novel risk factors were conducted for the cohort in 2007. The basic Framingham and Chinese prediction scores power were assessed by using C-statistic of ICVD events associated with risk scores, then the novel risk factors were evaluated by adding them independently to the basic Chinese models. The area under the curve (AUC), net reclassification improvement (NRI), and integrated discrimination improvement (IDI) were calculated to determine if each of the novel risk factors improved risk prediction. **Results**

By the end of December 2014, 24 cases of coronary heart disease (myocardial infarction or/and coronary death), 45 cases of ischemic stroke had occurred in 840 subjects in Shanghai cohort with a follow-up of 22.3 years averagely. Both the FRS and CRS had predicting power for ICVD, the AUCs were 0.657 6 (95% CI: 0.594 2–0.724 0) and 0.726 5 (95% CI: 0.664 3–0.788 7), respectively. The incremental AUC was 0.068 9 (95% CI: 0.019 6–0.117 1) ($P=0.006$). None of the novel risk factors significantly improved the AUC. High-sensitive-CRP (hs-CRP) was the only novel risk factor resulting in a significant increase of NRI. CRS in 2007 significantly improved the IDI, but net changes were small. **Conclusions** CRS had high power in the 20-year risk prediction for ICVD in middle-aged men in Shanghai. The inclusion of hs-CRP could make some improvement in risk prediction, but is unlikely to be meaningful when reclassification or new discrimination strategy are made which can change the clinical risk.

【Key words】 Coronary heart disease; Ischemic stroke; Risk prediction; Middle aged men

Fund program: Key Research Program on Major Diseases of Shanghai, China (2013ZYJB0901)

心血管病风险预测模型在该病的预防和管理中起着至关重要作用^[1]。目前国际上广泛运用的预测模型有美国 Framingham 危险评分 (Framingham Risk Score, FRS)^[1]、欧洲危险评估模型 (Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE)^[2]，以及 WHO/国际高血压学会 (WHO/ISH) 心血管病事件危险估算等^[3]。10 年前我国学者 Wu 等^[4]和 Liu 等^[5]基于我国两个不同队列研究，分别建立了我国缺血性心血管病 (ICVD) 危险预测模型，用于个体 ICVD 事件的 10 年发病风险预测，两项研究虽互为独立，但对同一个体两个模型预测的结果符合率 >96%。然而无论是 Framingham 危险评估模型 (Framingham 模型) 还是我国预测模式，预测 ICVD 危险时均存在局限性：① 模型仅关注基线暴露，未考虑暴露强度与暴露时间的变化；② 仅用于预测 10 年心血管病事件风险，对预测更长期如 20 年的发病风险，目前尚不清楚；③ 标准模型只考虑了心血管病传统危险因素，未纳入潜在的新危险因素。而近年研究发现，一些生物标记物，如高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)，对预报人群冠心病风险具有重要应用价值^[6]。为此，本研究利用“中国 11 省市队列人群心血管病发病前瞻性研究” (Chinese Multi-provincial Cohort Study, CMCS) 中上海队列 22.3 年的随访资料，评价 Framingham 模型与我国缺血性心血管病发病危险评估模型 (国人模型) 在预测上海市中年男性 20 年心血管疾病发病风险中的准确性，并识别动态暴露与新风险因素在预测心血管病发生与进展时，是否有超出标准危险因素的潜在附加值。

对象与方法

1. 研究对象：参加 CMCS 基线调查与随访的上海市中年男性。CMCS 是由北京心肺血管病研究所主持的一项目前还在随访中的大型前瞻性队列研究^[7]，1992 年在全国 11 个省/市 35~64 岁汉族人群

中，同时启动心血管病危险因素基线调查。本研究入选 CMCS 中的上海队列，剔除基线时已患冠心病和卒中者，共 840 位男性纳入研究。

2. 危险因素测量：按 CMCS 总体方案标准进行危险因素的调查和测量^[5]。心血管病危险因素调查包括问卷调查 (人口学资料、吸烟饮酒史、本人病史、家族史及体力锻炼等)、体格检查 (心率、血压、身高、体重、腰围及臀围) 和实验室检测 (FPG、TC、TG 和 HDL-C 等生化指标)；2007 年对所有研究对象进行基线危险因素的再次调查，并在原有心血管病传统危险因素基础上，增加血胰岛素水平、hs-CRP 等生物标记物测定。Framingham 模型^[1]包括年龄、血压、是否有糖尿病、TC 与 HDL-C 5 个因素；国人模型^[4-5]中以 BMI 代替 HDL-C。均以 10 年内发生冠心病或 ICVD 的绝对危险进行危险分层：<10% 为低危，10%~20% 为中危，>20% 为高危。

3. 随访与终点事件定义：每年随访一次研究对象。按 CMCS 方案心血管病事件诊断标准核实登记随访期间发生急性心血管病事件和死亡。主要心血管病事件包括急性冠心病事件 (急性心肌梗死、冠心病猝死和慢性冠心病死亡) 和急性脑卒中事件 (急性缺血性脑卒中和出血性脑卒中事件及未分型)。其中缺血性脑卒中事件主要包括脑血栓形成和脑栓塞；出血性脑卒中事件包括脑出血、蛛网膜下腔出血；ICVD 事件包括冠心病和缺血性脑卒中。事件分型以随访期间第 1 次发生的事件类型为依据。最后一次随访日期为 2014 年 12 月。本研究 ICVD 事件包括急性心肌梗死、冠心病猝死、慢性冠心病死亡以及急性缺血性卒中事件。

4. 统计学分析：按是否发生 ICVD 分析基线危险因素特征，计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较按数据分布是否正态分布采用两独立样本的 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验；计数数据以百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。基本模型的预测性能评价包括①区

分度:用C-statistic判别基本模型区别发生/不发生ICVD的能力,并应用DeLong法检验模型间判别能力的差异;②校准度:采用Hosmer Lemeshow χ^2 检验比较预测风险与实际风险的差异;③重新分类净改善(net reclassification improvement, NRI)指数与综合判别改善(integrated discrimination improvement, IDI)指数:在基本模型基础上加入新危险因素,检验是否能提高了风险预测^[8-10]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人群基线特征:1992年参与CMCS基线危险因素调查的上海市35~64岁男性848人,最终入组分析840人,基线平均年龄(45.0±8.4)岁。Framingham模型10年冠心病风险68.1%为低危,22.2%为中危,9.3%为高危;国人模型10年ICVD风险93.3%为低危,5.6%为中危,1.2%为高危。截止2014年12月队列平均随访22.3年,在可供分析的17 617人年中,共发生冠心病事件(心肌梗死或/和冠心病死亡)24例、缺血性脑卒中45例,ICVD累积发病率为8.2%,发病密度为3.9/1 000人年。单因素分析显示,基线年龄、吸烟、BMI、臀围、SBP、DBP、患有糖尿病等危险因素水平升高,ICVD发生率增加(表1)。

2. 预测20年ICVD发病风险能力:两模型预测上海市中年人20年ICVD发病风险均表现良好,Framingham模型受试者工作特征曲线下面积(AUC)及95%CI为0.658 2(0.594 2~0.724 0),国人模型为0.726 5(0.664 3~0.788 7);后者较前者高0.068 9(0.019 6~0.117 1),差异有统计学意义($P = 0.006$)。Hosmer-Lemeshow校正检验,Framingham模型 $\chi^2 = 244.113$,国人模型 $\chi^2 = 19.897$,表明国人模型能较好拟合预测风险与实际风险。

3. 模型对新危险因素的预测

能力:以国人模型为基本模型,依次引入hs-CRP、胰岛素水平、白细胞计数等新危险因素,观察各因素对模型的再分类改善能力。结果显示,基本模型+hs-CRP是唯一导致显著增加NRI指数的危险因素;基本模型+2007年风险评分,对再分类能力改善程度无统计学意义,可显著改善IDI指数,但净变化很小(表2)。

讨 论

ICVD是我国人群心血管病死亡的主要原因。目前通常采用风险评分,评价潜在的ICVD事件风险,作为预防性干预决策的依据。我国人群ICVD发生率及危险因素的研究虽有许多研究报道^[4-5,7],

表1 CMCS上海队列男性发生/不发生ICVD人群基线危险因素比较

危险因素	总队列 (n=840)	无ICVD (n=771)	有ICVD (n=69)	P值
1992年基线调查				
年龄(岁)	45.0±8.4	44.5±8.3	49.9±8.4	<0.001
高中或以上学历(%) ^a	25.4(213)	25.9(200)	18.8(13)	0.194
每周≥3次体育锻炼(%) ^a	11.2(94)	11.8(91)	4.4(3)	0.059 8
吸烟(%) ^a	68.0(571)	65.9(508)	79.7(88)	0.019 3
饮酒(%) ^a	21.8(183)	21.5(166)	24.6(17)	0.549 1
BMI(kg/m ²)	23.0±2.8	22.9±2.8	23.9±3.2	0.022 7
腰围(cm)	78.4±8.6	78.3±8.4	80.1±9.8	0.150 9
臀围(cm)	91.5±5.8	91.3±5.6	93.6±7.6	0.017 9
心率(次/min)	73.7±7.4	73.7±7.5	73.8±6.1	0.868 8
SBP(mmHg)	199.9±16.8	118.9±16.1	131.1±20.0	<0.000 1
DBP(mmHg)	79.2±10.6	78.7±10.3	84.5±11.7	<0.000 1
TC(mmol/L)	4.70±0.9	4.67±0.86	4.80±1.04	0.304 1
HDL-C(mmol/L)	1.42±0.87	1.43±0.37	1.38±0.39	0.284 5
TG(mmol/L)	1.60±0.92	1.62±0.92	1.76±1.17	0.621 5
FBG(mmol/L)	4.51±1.54	4.50±1.48	4.64±2.10	0.621 5
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	6.4±1.7	6.4±1.7	6.5±1.8	0.580 1
糖尿病(%) ^a	14.0(118)	13.1(101)	24.6(17)	0.016 7
高血压(%) ^a	28.0(235)	25.8(199)	52.5(36)	<0.000 1
Framingham 10年CHD危险				
评分	2(0~4)	2(0~4)	4(2~6)	<0.000 1
分层(%) ^a				<0.000 1
低危	68.1(572)	68.1(525)	44.9(31)	
中危	22.2(186)	22.2(171)	33.3(23)	
高危	9.3(78)	9.3(72)	21.7(15)	
国人10年ICVD危险				
评分	2(0.5~5.0)	2(0~4)	5(3~8)	<0.000 1
分层(%) ^a				<0.000 1
低危	91.3(767)	93.3(719)	69.6(48)	
中危	7.1(60)	5.6(43)	24.6(17)	
高危	1.6(13)	1.2(9)	5.8(4)	
2007年队列调查				
hs-CRP(mg/L)	0.7(0.34~1.64)	0.7(0.34~1.62)	0.78(0.35~1.93)	0.021 1
胰岛素水平(μU/ml)	5.3(3.6~7.6)	5.1(3.5~7.6)	6.4(4.4~7.7)	0.105 3
国人10年ICVD危险评分	6(5~8)	6(4~8)	8(7~10)	<0.000 1

注:计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较按数据分布是否正态分布采用两独立样本的t检验或Wilcoxon秩和检验;计数数据以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;^a括号内数据为人数

表 2 新危险因素对模型预测性能的影响

模型	AUC(95%CI)	IDI 指数(95%CI), P 值	NRI 指数(95%CI), P 值
国人模型(基本模型)	0.726 5 (0.664 3 ~ 0.788 7)	-	-
+hs-CRP	0.785 0 (0.659 1 ~ 0.910 8)	0.027 7(0.014 7 ~ 0.040 6), <0.001	0.030 3(0.026 9 ~ 0.083 3), <0.001
+2007 年风险评分 ^a	0.817 8 (0.701 2 ~ 0.934 5)	0.014 3(0.002 6 ~ 0.026 2), 0.017	-0.064 5(-0.159 8 ~ 0.030 8), 0.586 3

注:^a国人 10 年 ICVD 风险评分

且建立了预测模型,但近 10 年来未评估基本模型的预测性能,为此本研究利用 CMCS 中的上海队列 10 年前国人 ICVD 风险预测模型基础上,引入风险暴露变化与新危险因素,建立新模型,以提供个体化风险评估。

结果表明,随访 17 617 人年后,69 名研究对象发生 ICVD。Framingham 模型与国人基本模型设定的预测因素中,年龄、是否有糖尿病、是否吸烟、TC 水平、HDL-C 水平(国人模型以 BMI 代替)与 20 年的 ICVD 发病风险仍显著相关,其 AUC(95%CI)分别为 0.657 6 (0.594 2 ~ 0.724 0) 和 0.726 5 (0.664 3 ~ 0.788 7)。两模型判别能力的差异有统计学意义,国人模型优于 Framingham 模型, AUC(95%CI) 提高 0.068 9 (0.019 6 ~ 0.117 1), $P=0.006$, 与 Liu 等^[5]的研究结果一致,即 Framingham 模型明显高估国人的风险。

本文是基于一项随访 20 多年纵向队列研究,将 10 年风险评分扩展为 20 年建立了预测模型。首先考虑到在过去的 10 年我国心血管病主要危险因素的特征谱与群体水平发生了巨大变化,分析参加 1992 年和 2007 年两次危险因素的调查人群,以 2007 年的危险因素重复调查计算国人风险评分,加入基本模型。结果发现,增加 2007 年危险评分时,原有的评价模型发生改变:①提高模型的区分度(AUC 增加);②显著改善 IDI 指数($P=0.017$),但其净变化较小;③不能改善重新分类, NRI 指数间的差异无统计学意义。因此,危险因素动态暴露的评估,可以改善模型的长期预测性能,但指导预防或临床实践的作用有限。

研究中以国人模型为基本模型,依次引入新危险因素,其中除“hs-CRP”外,未发现新的危险因素可显著改善模型的再分类能力。增加“hs-CRP”可小幅度改进风险预测,但 NRI 与 IDI 指数净变化均较小,对改变临床风险的重新分类或鉴别策略收效甚微。

本文存在局限性。研究人群限于基线 35 ~ 64 岁男性,因此本文结论并不适用于女性;研究人群仅来

自上海地区,故其结果是适用于其他地区,需进一步验证。此外样本量偏小,心血管病终点事件人数较少,故采用 ICVD 这个复合终点,因此要全面理解新危险因素对冠心病与缺血性脑卒中的

影响,需扩大样本量,延长随访时间,积累足够的病例予以评价。

总之,本研究采用标准化方法进行危险因素调查和评估以及终点事件的最终随访,追踪长达 20 余年,表明危险的动态暴露与增加“hs-CRP”因素,可改善经典国人模型对中年男性 ICVD 的 20 年发病风险预测。

志谢 感谢“中国 11 省市队列人群心血管病发病前瞻性研究(CMCS)”研究组长单位首都医科大学附属北京安贞医院流行病学研究室对本研究 20 多年来的技术指导与帮助

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions [J]. *Circulation*, 2010, 121 (15): 1768-1777. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849166.
- [2] Jørstad HT, Colkesen EB, Minneboo M, et al. The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) in a large UK population: 10-year follow-up in the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22 (1): 119-126. DOI: 10.1177/2047487313503609.
- [3] Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(1): 211-218. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.066.
- [4] Wu YF, Liu XQ, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults [J]. *Circulation*, 2006, 114 (21): 2217-2225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607499.
- [5] Liu J, Hong YL, D'Agostino RB Sr, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study [J]. *JAMA*, 2004, 291 (21): 2591-2599. DOI: 10.1001/jama.291.21.2591.
- [6] Wassertheil-Smolter S, McGinn A, Allison M, et al. Improvement in stroke risk prediction: role of C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in the women's health initiative [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(7): 902-909. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00860.x.
- [7] Wang Y, Liu J, Wang W, et al. Lifetime risk for cardiovascular disease in a Chinese population: the Chinese Multi-Provincial Cohort Study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22 (3): 380-388. DOI: 10.1177/2047487313516563.
- [8] Chambless LE, Cummiskey CP, Cui G. Several methods to assess improvement in risk prediction models: extension to survival analysis [J]. *Stat Med*, 2011, 30 (1): 22-38. DOI: 10.1002/sim.4026.
- [9] Leening MJG, Steyerberg EW, van Calster B, et al. Net reclassification improvement and integrated discrimination improvement require calibrated models: relevance from a marker and model perspective [J]. *Stat Med*, 2014, 33 (19): 3415-3418. DOI: 10.1002/sim.6133.
- [10] Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures [J]. *Epidemiology*, 2010, 21 (1): 128-138. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2.

(收稿日期: 2015-07-23)
(本文编辑: 张林东)