

· 现场调查 ·

脑卒中高危人群筛检手段的多中心 前瞻性研究与评价

脑卒中高危人群筛检手段全国多中心扩展性试验课题组

【摘要】 目的 验证脑血管血液动力学综合积分筛检脑卒中高危个体的效能及其作为预测因子的相对危险度。方法 在北京、上海、唐山和福州市共设立 5 个中心,以整群的方法抽取人群中年龄 ≥ 40 岁的人群作为目标人群,选择既往无脑卒中病史者作为研究对象,进行脑卒中危险因素基线调查、脑血管血液动力学检测、脑卒中发病随访。结果 共随访 48 481 人年,随访过程中新发脑卒中 182 例,脑卒中发病 3.75/1000 人年。单因素分析结果显示,血液动力学积分值 < 75 分的调整卒中相对危险度(RR)为 9.3,且积分值降低与脑卒中 RR 值升高具有显著的剂量反应关系;多因素分析结果显示,血液动力学积分是进入 Cox 回归方程中最强的因素。筛检试验评价显示,血液动力学积分筛检卒中高危人群的敏感度、特异度、准确度、Youden 指数分别为 80.77%、67.55%、67.65% 和 0.48,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.806。结论 脑血管血液动力学积分值是脑卒中最强的独立预测因子,筛检脑卒中高危人群具有良好的效能。

【关键词】 脑卒中; 高危人群; 队列研究; 筛检试验

Multiple center collaborative research on high risk population screening measure HONG Zhen and The Collaborative Research Group of the National 10th Five Year Plan Project.

Corresponding author: HONG Zhen, Institute of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China Email: profzhong@sina.com.cn

【Abstract】 Objective To validate efficacy of cerebrovascular hemodynamic synthesized score (CVHS) for screening high risk population of stroke and relative risk(RR) for predicting stroke. **Methods** Participants aged ≥ 40 years and free of stroke were cluster sampled from Beijing, Shanghai, Fuzhou and Tangshan city in 5 centers. Investigation of risk factors of stroke and examination of cerebrovascular hemodynamic were carried out during baseline, and stroke incidence was surveyed during follow up. 26 690 people aged ≥ 40 years were recruited, and 24 253 people agreed to participate (90.87%) with the effect as 23 741. Cerebral blood vessel analyzer (CBA) CV 300 was used to measure cerebrovascular hemodynamic synthesized index, including quantity of mean blood flow (Q_{mean}), velocity of maximum blood flow (V_{max}), velocity of minimum blood flow (V_{min}), velocity of mean blood flow (V_{mean}), pulse wave velocity (Wv), characteristic impedance of cerebrovascular net (Zcv), dilatation index (DI), resistance of vascular (Rv), development resistance (DR), capillary pressure (Cp), differential pressure (Dp). The CVHS was calculated by software according to the index measured directly. **Results** There were 48 481 person-year followed and 182 stroke incidence occurred. Incidence of stroke was 3.75/1000 person-year in the multiple source people who aged ≥ 40 years. Uni-variant analysis indicated that age and gender adjusted relative risk (RR) for stroke of low CVHS(< 75) was 9.3. There was significant dosage response between CVHS and RR of stroke. Multiple Cox regression showed that CVHS was the strongest predictive factor. Screening test evaluation showed that sensitivity, specificity, accuracy and Youden index of CVHS for screening were 80.77%, 67.55%, 67.65% and 0.48, respectively. The area under ROC curve (AUC) was 0.806. **Conclusion** It seems that CVHS was the strongest and independent predictor of stroke and the efficacy for screening high risk population was also satisfactory. This kind of screening test could be an useful measure for preventing of the stroke occurrence.

【Key words】 Stroke; High risk population; Cohort study; Screening test

脑卒中是严重威胁人类健康和生命的疾病,也

是全球共同关注的健康问题。我国的卒中发病率和死亡率位于世界较高水平,加之人口老龄化趋势居世界前列,卒中预防面临严峻挑战。脑血液动力学指标(CVHI)检测是脑血管功能的无创检测方法,通

基金项目:国家“十五”科技攻关滚动课题资助项目 (2004BA703B12)

通讯作者:洪震, 200040 上海,复旦大学附属华山医院神经病学研究所 Email: profzhong@sina.com.cn

过对外周阻力、特性阻抗等动力学参数的检测和分析,从而整体反映脑血管血液动力学和运动学功能状态,有助于卒中亚临床状态的检出。自 1996 年脑血管血液动力学检测仪的推广使用,大量的临床基础研究获得了正常人不同性别及年龄组的正常值,但对于卒中的预警作用尚未做大规模多中心的研究。本项研究选择具有代表性的 5 个城乡现场进行以 CVHI 检测为主要手段的卒中预警研究。

对象与方法

1. 调查对象:在北京、上海、唐山和福州市共设立 5 个中心,每个中心以整群的方法抽取 1 万框架人群,选择其中年龄≥40 岁有当地户籍的常住人口作为目标人群。排除标准为:①既往有脑卒中病史者;②年龄不满 40 岁;③有严重的肝肾疾患。符合纳入标准的人群共 26 690 人,有应答者 24 253 人,应答率为 90.87%,剔除资料缺失或不符合要求者 512 例,最终纳入数据统计分析的人数为 23 741 人。脑卒中的诊断标准参照 1995 年第四届全国脑血管疾病学术会议通过的《各类脑血管疾病诊断要点》^[1]。

2. 基线调查、检测与卒中发病随访:设计统一的卒中危险因素调查表格,对符合入选标准者进行基线调查和脑血管血液动力学检测。调查内容包括一般项目、卒中的常见危险因素、生活行为因素及身高、体重和血压水平测量等,检测项目为 CVHI。调查工作均由经过课题组统一培训的神经科医师或脑血管病防治研究人员完成,采取面询的方式进行调查。基线调查和检测后对卒中发病和死亡进行随访,由社区医师主动申报,课题组的神经科医师根据病史、体征及医院病案记录进行现场核实,随访工作至少每年进行 1 次。

脑血管血液动力学检测时,身高、体重、血压、体

重指数(BMI)均输入检测仪,这些指数参与 CVHI 各项指标的综合分析。检测工作由经过统一培训的技师完成,检测仪器为麦登公司生产的 CBA CV-300 脑血管血液动力学监测仪,监测指标包括平均血流量(Q_{mean})、最大流速(V_{max})、最小流速(V_{min})、平均流速(V_{mean})、外周阻力(R_v)、特性阻抗(Z_{cv})、脉搏波波速(W_v)、动态阻力(DR)、临界压(C_p)、舒张压(DBP)与临界压差值(D_p)。以统一的方法对上述检测指标进行积分,积分原则为根据各指标的因子贡献赋予权重,再根据各指标偏离正常值的幅度确定扣分比例。正常人为 100 分,最低 0 分,75 分为最佳截断点,分值越低,脑血管功能异常程度越重^[2]。

3. 统计学分析:将基线调查和随访表格经核对后输入 Fox Visual 数据库,采用双输、逻辑检验和与调查表逐一核对等方法相结合对数据库进行核对后备用。分析的主要指标为卒中的发病率、血液动力学积分值及其他危险因素与卒中发病的统计学联系及相对危险度(RR)、血液动力学积分值筛检卒中高危个体的敏感度、特异度、准确度、Youden 指数、预告值、符合率和 Kappa 值等效能指标。率的比较用 χ^2 检验,均数比较用 t 检验或方差分析,多因素分析用 Cox 比例风险模型。应用软件为 SPSS 14.0 软件。

结 果

1. 基线调查血压水平、BMI、血液动力学积分值:队列人群的收缩压(SBP)水平为(130.71±20.01) mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、DBP 为(80.53±10.76) mm Hg、BMI 为(23.82±3.46) kg/m²、血液动力学积分值为(76.99±27.36)分,各中心间积分值分布的差异有统计学意义(表 1、2)。

表1 5 个调查中心队列人群基线调查的血压水平、BMI、血液动力学积分值

调查中心	人数	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	BMI(kg/m ²)	血动积分值
北京	2 910	127.19±20.27	77.02±11.43	25.95±3.74	62.62±31.60
上海光明	5 321	127.24±18.46	79.48±9.99	22.55±2.94	81.24±24.91
上海钱桥	5 244	131.94±19.96	83.22±10.34	22.85±2.86	77.98±26.57
福州	4 999	135.05±20.83	79.72±11.15	23.64±3.03	79.85±24.03
唐山	5 267	130.80±19.65	81.63±10.38	25.08±3.75	76.94±28.34
合计	23 741	130.71±20.01	80.53±10.76	23.82±3.46	76.99±27.36
F 值		128.901	199.445	837.685	258.918
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 5个调查中心队列人群脑血管血液动力学积分值分布

调查中心	人数	脑血管血液动力学积分值				异常率(%)
		0~	25~	50~	75~	
北京	2 910	524(18.01)	492(16.91)	574(19.73)	1 320(45.36)	54.64
上海光明	5 321	311(5.84)	375(7.05)	758(14.25)	3 877(72.86)	27.14
上海钱桥	5 244	395(7.53)	444(8.47)	826(15.75)	3 579(68.25)	31.75
福州	4 999	219(4.38)	499(9.98)	782(15.64)	3 499(69.99)	30.01
唐山	5 267	507(9.63)	491(9.32)	595(11.30)	3 674(69.76)	30.24
合计	23 741	1 956(8.24)	2 301(9.69)	3 535(14.89)	15 949(67.18)	32.82

注:括号内数据为各调查中心积分构成比(%);各中心间比较: $\chi^2 = 1024.947, P < 0.001$

单因素分析显示,经年龄、性别调整后,脑血管血液动力学积分的 RR 值为9.3,人群特异危险度百分比(PAR)为71.4%。多因素 Cox 回归分析显示,被筛选进入 Cox 回归方程的变量分别为吸烟、心脏病、糖尿病、脑卒中家族史、性别、年龄和脑血管血液动力学积分值,其中脑血管血液动力学积分值的 RR 值最高。剂量反应关系分析显示,与积分值 ≥ 75 分组对照,积分值75、50、25分以下3组的RR值分别4.5、9.7和14.7倍。

2. 基线调查与随访复查 CVHI 比较:在随访1年时随机抽取2103例研究对象,对CVHI进行了复查,并与基线调查的结果进行比较。结果提示,无论单项指标或综合积分,基线与复查结果均存在一定差异,其中部分指标的差异有统计学意义,但总体上基线与复查的脑血管血液动力学积分值的差异无统计学意义(表3)。

3. 脑血管血液动力学检测的可靠性分析:由同一检测者应用相同方法在同台仪器上对同一自愿者进行脑血管血液动力学重复测定12次,积分值变异系数为4.03%;再由2名检测操作资历和经验相当的医师分别对42名自愿者进行盲法测定,符合率为97.62%,Kappa值为0.94;经Z检验, $Z = 17.41 (P < 0.01)$,提示临床医师应用脑血管血液动力学检测

仪预警卒中具有良好的可靠性(表4)。

4. 受试者工作特征曲线绘制与最佳截断点分析:将血液动力学积分作为预警指标,将卒中随访结果作为金标准,并以预警的敏感度作为纵坐标,以1-特异度作为横坐标,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,曲线下面积(AUC)为0.806(图1),当截断点为80分时,Youden指数最大(0.4998),敏感度为86.81%,特异度为63.16%,准确度为63.35%,阳性预告值(+PV)为1.79%,阴性预告值(-PV)为99.84%,阳性似然比(+LR)为235.68%,阴性似然比(-LR)为20.88%。

5. 脑血管血液动力学积分值预警卒中的真实性指标分析:将脑血管血液动力学积分作为预警指标,将卒中随访结果作为金标准,以75分作为截断点,进行对比(表5)。脑血管血液动力学积分预警脑卒中的敏感度、特异度、准确度和Youden指数分别为80.77%、67.55%、67.65%和0.48,其中预警脑出血略优于预警脑梗死,其他真实性指标如表6所示。

6. 危险因素暴露人群脑血管血液动力学积分的+PV分析:以各危险因素暴露分组,分析脑血管血液动力学积分值预警脑卒中的预告值。结果提示,各因素的-PV均高于99%,+PV依次为心脏病、糖尿病、高血压病史和脑卒中家族史(表7)。

表3 5个中心基线调查(基线)与复查抽样人群(复查)脑血管血液动力学积分值比较

调查中心	人数	检测时点	脑血管血液动力学积分值				$\bar{x} \pm s$	异常率(%)
			0~	25~	50~	75~		
北京	387	基线	92(23.77)	71(18.35)	76(19.64)	148(38.24)	56.72 ± 32.40 ^a	61.76 ^a
		复查	26(6.72)	56(14.47)	110(28.42)	195(50.39) ^a	70.25 ± 25.36	49.61
上海钱桥	706	基线	52(7.37)	61(8.64)	113(16.01)	480(67.99)	78.23 ± 26.51 ^a	32.01
		复查	71(10.06)	60(8.50)	121(17.14)	454(64.31)	75.00 ± 28.24	35.69
上海光明	506	基线	22(4.30)	25(4.90)	78(15.40)	381(75.30)	81.70 ± 21.96	24.70
		复查	29(5.70)	32(6.30)	68(13.40)	377(74.50)	82.06 ± 24.30	25.50
福州	504	基线	29(5.75)	64(12.70)	91(18.06)	320(63.49)	75.77 ± 25.47 ^a	36.51 ^a
		复查	46(9.13)	73(14.48)	112(22.22)	273(54.17) ^b	70.93 ± 27.70	45.83
合计	2103	基线	195(9.30)	221(10.50)	358(17.00)	1329(63.20)	74.51 ± 27.84	36.80
		复查	172(8.20)	221(10.50)	411(19.50)	1299(61.80)	74.85 ± 27.04	38.23

注:括号内数据为构成比(%);与基线比较,^a $P < 0.01, ^b P < 0.05$

表4 2名医师脑血管血液动力学检测结果符合程度

甲医师	乙医师		合计
	≥75分	<75分	
≥75分	30	1	31
<75分	0	11	11
合计	30	12	42

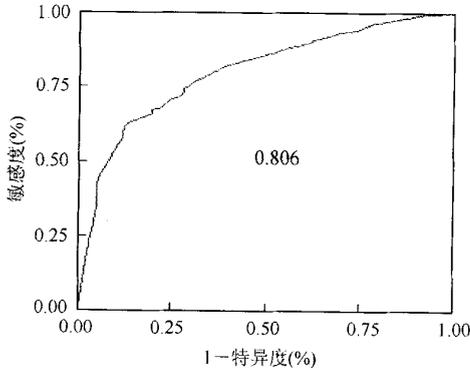


图1 CVHI积分筛选脑卒中的ROC曲线

表5 5个调查中心队列人群CVHI检测与随访脑卒中发病的对比

调查中心	CVHI检测	脑卒中例数		非脑卒中例数	合计
		脑血栓	脑出血		
北京	<75分	18	4	1 568	1 590
	≥75分	6	0	1 314	1 320
上海钱桥	<75分	13	7	1 645	1 665
	≥75分	2	3	3 574	3 579
上海光明	<75分	32	13	1 399	1 444
	≥75分	5	3	3 869	3 877
福州	<75分	24	4	1 472	1 500
	≥75分	8	1	3 490	3 499
唐山	<75分	25	7	3 667	3 674
	≥75分	7	0	5 228	5 267
合计	<75分	112	35	7 645	7 792
	≥75分	28	7	15 914	15 949

表6 脑血管血液动力学积分预警脑卒中的筛检试验真实性指标评价

疾病	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	Youden 指数	+PV (%)	-PV (%)	+LR (%)	-LR (%)
脑卒中	80.77	67.55	67.65	0.48	1.89	99.78	248.90	28.47
脑血栓	80.00	67.55	67.62	0.48	1.44	99.82	246.53	29.61
脑出血	83.33	67.55	67.58	0.51	0.46	99.96	256.80	24.67

讨 论

1. 人群代表性、方法与质量控制: 本研究的队列人群为整群抽取的社区常住人口, 选择的研究对象为 40 岁以上人群, 其中北京、上海市共 3 个中心为农村人口, 福州与唐山市为城市人口, 对于城市和农村人口均有较好的代表性。研究的方法学为规范

表7 危险因素暴露人群中脑血管血液动力学积分的预告值分析

危险因素	CVHI 积分值	卒中例数	非卒中例数	+PV (%)	-PV (%)
高血压病史	<75	74	3292	2.20	99.60
	≥75	13	3205		
糖尿病病史	<75	19	715	2.59	99.00
	≥75	5	494		
心脏病病史	<75	46	1543	2.89	99.49
	≥75	9	1759		
肥胖	<75	23	1384	1.63	99.76
	≥75	3	1267		
卒中家族史	<75	26	1244	2.05	99.72
	≥75	7	2510		
高血压家族史	<75	36	2574	1.38	99.82

的队列人群前瞻性观察研究, 在进行脑卒中发病、危险因素、血液动力学检测结果人群分布的描述, 危险因素的单一因素和多因素分析以及筛检效能的评价时, 采用规范的统计学分析方法。在现场研究过程中, 有明确的质量控制措施, 如统一的调查和随访表格, 调查和检测技术统一培训, 明确的诊断标准和危险因素定义标准, 脑卒中病例 97.25% 以上有 CT 或 MRI 诊断结果证实, 调查应答率达到 90.87%。上述分析表明, 研究结果具有较高的可信程度。

2. 可靠性指标分析: 在检测者和受检者相同的情况下, 在同一仪器上重复检测的脑血管血液动力学积分值的变异系数为 4.03%。2 名检测者在相同条件下检测, 脑血管血液动力学积分值正常与否的符合率为 97.62%, Kappa 值为 0.94。提示该检测手段具有良好的可靠性。

3. 真实性指标分析: 以随访中脑卒中发病作为脑卒中诊断的金标准, 评价基线检测时脑血管血液动力学积分值预警脑卒中的预警效能。结果显示, 该方法预警脑卒中的敏感度为 80.77%、特异度为 67.55%、准确度为 67.65%、Youden 指数为 0.48、+PV 为 1.89%、-PV 为 99.78%。其中脑出血的预警效能指标略优于脑梗死。进一步的分析发现, 在脑卒中危险因素暴露人群中, 高血压病、心脏病和糖尿患者脑血管血液动力学积分的 +PV 均在 2.2% 以上。

4. ROC 与截断点分析: ROC 曲线的 AUC 为 0.806, 在脑卒中预警手段中, 处于较高水平; 在本研究中, 脑血管血液动力学积分值的最佳截断点为 80 分, 与国内前期的同类研究的 75 分截断点相比更加敏感, 前面的研究结果多是基于全人群或是 35 岁以上人群筛查得出的结论, 另外选择的人多为北方地

区^[2],本研究结果更加具有普遍性,对于中风疾病预防来说有更加重要的意义和影响。

5. 应用前景:血液动力学异常是脑血管结构和功能损害的综合反映,是卒中发生的重要机制,也是从危险因素暴露到卒中发生之间的“中间表型”^[3],近年来内皮细胞对血液动力学因素特别是剪切应力的改变与动脉粥样硬化的关系受到了广泛重视^[4]。动脉粥样硬化好发于血管的分叉、分支、狭窄及弯曲等部位,而这些部位血液状态不稳定,血流的速度、方向及其对血管壁产生的剪切应力的大小等都因血管的几何构型的改变而发生复杂的改变,因此血液动力学的因素被认为是动脉粥样硬化发生的一个关键因素^[5,6]。近年来脑血管血液动力学研究提示,无创伤脑血管血液动力学检测能够较为准确地反映脑血管的受损程度或功能状态^[7],当脑血管受损时,可表现为 V_{\max} 和 V_{\min} 的降低, R_v 、 W_v 和 Z_{cv} 升高以及其他一些指标的变化^[8,9],这些指标的异常提示脑血管的供血状态不良,弹性降低, R_v 增加。脑血管血液动力学检测对预警脑卒中的发生有极大的意义。

从目前我国的经济水平看,卒中高危人群预防策略比大众预防策略更适合我国的国情,而这一策略实施的成功与否,在很大程度上取决于高危人群的筛检方法^[2]。因此具有无创、简便、经济、准确等优点的 CVHI 检测,在卒中高危人群筛查上具有广泛的临床应用前景。CVHI 检测能够筛检出卒中高危人群,在脑卒中临床预防及药物防治效果评

价中具有良好的应用价值^[10]。

脑卒中心高危人群筛检手段全国多中心扩展性试验课题组成员:复旦大学附属华山医院(洪震、丁珂、孟海娇、金美华);北京市神经外科研究所(王文志、刘红梅);上海市脑血管病防治研究所(王桂清、黄久仪、郭吉平、曹奕丰);南京军区福州总医院(杨渤生、穆军山);唐山市同济医院(齐林艳、周凤艳)

参 考 文 献

- [1] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [2] 黄久仪, 郭佐, 沈凤英, 等. 脑血管血液动力学检测预警卒中的筛检试验评价. 中华流行病学杂志, 2002, 23(5): 383-386.
- [3] Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann NY Acad Sci, 2000, 902: 230-239.
- [4] 孙继虎, 汪洋. 血管内皮细胞的培养和形态学观察. 解剖学杂志, 1996, 19: 221.
- [5] 陈卫军, 应大君. 动脉血流改变后壁切应力动态变化的检测与分析. 生物医学工程学杂志, 1999, 16: 305.
- [6] Langille BL. Arterial remodeling: Relation to hemodynamics. Can J Physiol Pharmacol, 1996, 74: 834.
- [7] 黄久仪, 王桂清. 脑血管血液动力学检测在脑血管病防治中的应用价值. 中国临床康复, 2003, 7(1): 44.
- [8] 钱国正, 李友发, 王桂清, 等. 脑血管血液循环改进模型的分析和研究. 医疗设备信息, 2001, 1: 6-10.
- [9] 王昆润. 血液动力学储备和缺血性脑卒中的预防. 国外医学内科学分册, 1999, 26: 37-38.
- [10] 黄胜立, 黄昭穗, 刘开渊, 等. 卒中中危险因素暴露人群脑血管血流动力学检测的临床意义. 实用医学杂志, 2006, 22(19): 2242-2243.

(收稿日期: 2007-10-25)

(本文编辑: 张林东)

· 书 讯 ·

《生物医学论文写作 20 讲》现已出版

由《中国生育健康杂志》编辑部结集的一系列“科技论文写作讲座”,最近由化学工业出版社生物·医药出版分社发行,书名为《生物医学论文写作 20 讲》。该书组织了北京大学医学部专家和《中国生育健康杂志》、《北京大学学报》(医学版)、《中国药物依赖性杂志》、《中国计划生育学杂志》、《中华微创外科杂志》编辑部资深编审参加撰写。全书按生物医学论文基本格式的题名、作者、中文摘要、关键词、英文摘要、前言、对象和方法、结果和参考文献的顺序,叙述各部分写作要点和技巧,分析常见错误,具体指导改正的方法。全书开篇“标准论文”影印版导读上述主要内容,还安排了关于统计学处理、插图和照片、汉语言文字、外语表达、标点符号、数字和计量单位等专题讲座,以及作者与期刊(社)编辑部责任编辑的互动环节,阐述了投稿、审稿和修稿以及不录用稿件的分析等。书末附录中收集和介绍了有关生物医学论文写作的国家标准、国外常用文体手册和网址以及 EndNote 文献检索等实用工具。讲座除介绍论文撰写要素和技巧外,更多篇幅引用了常见案例,具体指导性和可操作性。该书适合刚毕业的医学学生、在读研究生和青年医师,对于基层卫生科技人员也具有参考价值,还可供科研人员和生物医学期刊的编辑阅读。

北京大学生育健康研究所 陈新