

脑血管血流动力学积分对高血压患者卒中相对危险度的评估

黄久仪 王桂清 郭吉平 曹奕丰 王艳 杨永举 俞学海

【摘要】 目的 以脑血管血流动力学综合评估指标, 评估高血压患者卒中的相对危险度 (RR)。方法 选择卒中危险因素研究队列人群中年龄 40岁的高血压患者 7 371例, 对其危险因素基线调查、脑血管血流动力学指标 (CVHI) 检测、卒中随访资料进行分析, 以 CVHI 积分值评估高血压患者的卒中危险度。结果 单因素分析显示, 与高血压患者卒中发病有显著性联系的危险因素分别是 CVHI 积分值降低、心脏病、吸烟和饮酒, 其 RR 分别为 4.93 (95% CI: 3.26 ~ 7.45)、1.90 (95% CI: 1.36 ~ 2.66)、1.99 (95% CI: 1.42 ~ 2.79) 和 1.73 (95% CI: 1.19 ~ 2.53)。多因素分析结果显示, 被筛选进入 Cox 回归方程的变量分别为 CVHI 积分、年龄、性别、吸烟、卒中家族史和收缩压水平, 其中 CVHI 积分的 RR 值 (3.518, 95% CI: 2.119 ~ 5.841) 最高。剂量反应关系分析显示, 高血压患者 CVHI 积分值 75分以下每降低 15分, 卒中的 RR 值分别为 2.85、4.43、4.54、5.40、9.88。结论 高血压患者卒中风险与血流动力学损害密切相关, CVHI 积分可定量评估卒中的相对危险度。

【关键词】 高血压; 中风; 血液动力学过程; 队列研究

【中图分类号】 R743.2 **【文献标识码】** A

Evaluation of the relative risk of stroke in patients with hypertension using cerebrovascular hemodynamic accumulative scores HUANG Jiu-yi, WANG Gui-qing, GUO Ji-ping, CAO Yi-feng, WANG Yan, YANG Yong-ju, YU Xue-hai Shanghai Institute of Cerebrovascular Diseases, Shanghai 201318, China

Abstract: **Objective** To evaluate the relative risk (RR) of stroke in patients with hypertension using synthetic indexes of cerebrovascular hemodynamics. **Methods** A total of 7 371 patients with hypertension aged 40 years were selected from a population-based cohort study of the risk factors for stroke. Their baseline investigation of risk factors, cerebrovascular hemodynamic index (CVHI) determination and follow up data of stroke were analyzed. The RR of stroke in patients with hypertension was evaluated by CVHI scores. **Results** Univariate analysis indicated that hypertension complicated other risk factors had significant statistical association with the onset of stroke, they were the decrease of hemodynamic scores, heart disease, cigarette smoking and alcohol consumption, the RR were 4.93 (95% CI, 3.26-7.45), 1.90 (95% CI, 1.36-2.66), 1.99 (95% CI, 1.42-2.79) and 1.73 (95% CI, 1.19-2.53) respectively. Multivariate analysis indicated that the variates selected for entering Cox regression equation were hemodynamic scores, age, sex, cigarette smoking, family history of stroke and systolic blood pressure, among them the RR of hemodynamic scores was the highest. The analysis of dose response relation indicated that if the hemodynamic scores in patients with hypertension were lower than 75 points with every 15-point reduction, the RR of stroke were 2.85, 4.43, 4.54, 5.40, and 9.88, respectively. **Conclusion** The risk of stroke in patients with hypertension is closely associated with the hemodynamic injury, and the hemodynamic scores may quantitatively evaluate the relative risk of stroke.

Key words: Hypertension; Stroke; Hemodynamic processes; Cohort study

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (39370612); 国家“十五”滚动基金资助项目 (2004BA703B12)
作者单位: 201318 上海市脑血管病防治研究所

高血压是卒中的主要危险因素，但高血压患者个体间的卒中风险存在很大差异。尽管已经有研究探讨患者的年龄、病史、病程、血压水平以及合并其他危险因素等对卒中风险的影响^[1,2]，但均难以形成风险评估的综合指标。脑血管血流动力学指标 (cerebrovascular hemo-dynamic indexes, CVHI) 是脑血管功能的检测参数。研究表明，血流动力学异常与卒中风险密切相关^[3,4]。为此，本研究应用现场人群的前瞻性研究资料，探讨 CVHI 综合指标与高血压患者卒中风险的关系，为卒中危险度评估提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

为 1994 ~ 1999 年建立卒中危险因素队列研究时，通过基线调查和血压测量筛查出来的来自东北、华北和上海等地整群抽取的年龄 40 岁人群中高血压患者。排除标准为：基线调查时有卒中病史者。符合入选条件且有终点随访结果的研究对象 7 371 例，年龄为 40 ~ 93 岁，平均 (58 ± 10) 岁，其中男 4 054 例，女 3 317 例。随访 1 ~ 5 年，平均 (3.8 ± 1.3) 年。随访期间共发生卒中 135 例，其中脑梗死 89 例，脑出血 46 例。

1.2 诊断标准

高血压的诊断标准为：收缩压 ≥ 140 mm Hg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mm Hg；卒中的诊断标准参照 1986 年全国第二次脑血管病学术会议制定的卒中诊断标准，其中 85% 有 CT 或 MRI 诊断证明。各种危险因素的定义为：心脏病史包括冠心病、心肌炎、心肌病、心律失常、先天性及高血压性心脏病，患者本人提供病史，以县级以上医院的诊断为准；糖尿病的诊断标准按照实用内科学第九版的标准；肥胖的诊断标准为身体质量指数 (BMI) ≥ 28^[5]；卒中阳性家族史为一至三级亲属中有卒中病史者；吸烟者为每日吸烟至少 1 支，连续吸烟 1 年以上。

1.3 方法

采用自行设计的基线调查和随访调查表格，基线调查的内容包括：人口学特征、卒中的常见危险因素、既往卒中的患病情况等，基线调查时对血压和 CVHI 进行检测。采取面对面的咨询调查，全部调查工作均由经过统一培训的神经内科医师完成。以卒中发病为随访观察的终点，每 6 个月随访一次。随访程序为基层医师初访后报告，课题组专科

医师对诊断结果进行核实。随访时间以人年计算，不足整年者以月份折算，卒中发病率的计算公式如下：
$$\text{卒中发病率} = \frac{\text{卒中发病人数}}{\text{随访人年数}} \times \frac{1}{1000}$$

CVHI 检测用麦登公司生产的 CV-300 型脑血管流动力学检测仪，由课题组经过专门训练的技师进行检测。检测项目包括左右侧颈动脉平均血流量，最大、最小及平均流速，外周阻力，特性阻抗，脉搏波波速，动态阻力，临界压，舒张压与临界压的差值。CVHI 积分按统一的标准计算^[6]，评分的原则为：根据各指标对脑血管功能的影响程度，将 100 分的分值分配给不同的指标，以个体各检测指标偏离同年龄组正常人参考值幅度进行扣分。理想状态的总分为 100 分，截断点为 75 分^[7]，分值越低，脑血管功能损害越严重，卒中的风险越高。

1.4 统计学分析

应用软件为 SPSS 10.0。将基线调查资料、检测和随访资料建立数据库，以双输入法输入数据，核对后备用。各种危险因素暴露率以基线调查时，各因素暴露的百分率计算，相对危险度 (RR) 按发病率比值计算，率的比较用 χ^2 检验，单因素分析时用 χ^2 检验和计算 RR，多因素分析用 Cox 模型。

2 结果

2.1 不同年龄、性别卒中发病率

队列人群随访 15 485 人年，共发生卒中患者 135 例，发病率为 4.87 人年⁻¹ · 1000⁻¹。卒中发病率男性高于女性，随年龄增长而上升，见表 1。

2.2 合并危险因素暴露情况

除糖尿病和女性吸烟与饮酒外，高血压患者其他危险因素的合并暴露率均 > 20%，其中 CVHI 积分降低的暴露率最高，见表 2。高血压队列人群基线调查计量指标见表 3。

2.3 合并危险因素的卒中相对危险度

在高血压患者合并的危险因素中，与卒中有显著统计学意义的因素分别为心脏病、CVHI 积分值、吸烟和饮酒，其中 CVHI 积分值的相对危险度最高，见表 4。以年龄、性别调整，在 Cox 回归模型估算血流动力学积分的 RR 为 4.03 (95% CI: 2.47 ~ 6.56)。

2.4 多因素 Cox 回归分析

将卒中发病与否作为应变量，以年龄、性别、

心脏病史、糖尿病史、血压、卒中家族史、BMI、吸烟史等危险因素作为自变量，导入 Cox 回归方程，选择基于最大似然估计的后退法，变量估计的门槛值为 0.05，阈值为 0.01，进行回归分析。被筛选进入方程的变量分别为 CVH 积分、年龄、性别、吸烟、卒中家族史和收缩压水平，其中 CVH 积分的相对危险度值最高，见表 5。

积分的相对危险度值最高，见表 5。

2.5 CVH 积分与卒中危险度评估

将 CVH 积分值 < 75 分者按每 15 分递降分组，分别与 75 分组进行比较，结果显示，随着积分值降低，卒中的 RR 呈明显的上升趋势，见表 6。

表 1 不同年龄高血压队列人群卒中的累积发病率 (人年⁻¹ · 1000⁻¹)

组别	例数	男性			女性			合计		
		人年数	病例数	发病率	人年数	病例数	发病率	人年数	病例数	发病率
40~49岁	1 866	4 069	12	2.95	3 178	5	1.57	7 242	17	2.35
50~59岁	2 776	6 060	32	5.28	4 811	13	2.70	10 871	45	4.314
60~69岁	1 891	4 013	38	9.47	3 370	14	4.15	7 383	52	7.04
70~93岁	748	1 343	14	12.66	1 415	7	4.95	2 758	21	7.61
合计	7 371	15 485	96	6.20	12 774	39	3.05	28 254	135	4.78

表 2 不同年龄组高血压患者卒中危险因素的暴露率 (%)

组别	性别	例数	糖尿病	心脏病	卒中家族史	肥胖	血流动力学积分降低	饮酒	吸烟
40~49岁	男	1 055	7.49	18.48	31.18	22.94	32.80	42.56	57.91
	女	811	4.69	20.72	33.05	23.80	41.55	1.11	1.36
50~59岁	男	1 544	8.16	25.45	28.89	22.09	39.05	31.09	45.98
	女	1 232	9.17	31.01	32.47	26.62	49.84	1.14	2.92
60~69岁	男	1 084	13.47	33.95	23.25	20.02	48.25	22.14	36.81
	女	897	9.70	40.25	22.97	23.63	50.84	1.00	2.79
70~93岁	男	371	12.6	40.97	19.95	14.82	55.80	20.49	36.66
	女	377	6.10	31.83	13.53	19.36	59.42	0.03	2.39
合计	男	4 054	9.67	27.33	27.16	21.09	41.42	30.71	45.78
	女	3 317	7.88	29.73	27.89	24.24	49.17	0.99	2.44

表 3 高血压队列人群基线调查计量指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别	例数	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	平均压 (mm Hg)	身体质量指数	血流动力学积分值
40~49岁	男	1 055	141 ±19	95 ±12	114 ±14	26 ±3	78 ±27
	女	811	143 ±21	92 ±12	113 ±15	26 ±3	72 ±29
50~59岁	男	1 544	146 ±20	94 ±12	115 ±15	26 ±3	74 ±28
	女	1 232	146 ±21	91 ±12	113 ±15	26 ±3	68 ±30
60~69岁	男	1 084	151 ±20	91 ±11	115 ±14	25 ±3	68 ±30
	女	897	149 ±21	88 ±12	113 ±15	26 ±4	66 ±30
70~93岁	男	371	152 ±23	87 ±12	113 ±16	24 ±3	64 ±29
	女	377	152 ±22	87 ±12	113 ±15	24 ±4	63 ±29
合计	男	4 054	146 ±21	93 ±12	115 ±15	26 ±3	73 ±29
	女	3 317	147 ±21	90 ±12	113 ±15	26 ±4	68 ±30

表 4 危险因素暴露与卒中相对危险度的单因素分析

因素	暴露情况	卒中			RR (95% CI)	χ^2 值	P 值
		是 (例数)	否 (例数)	发病率 (%)			
CVH 积分	<75	107	3 113	33.2	4.93 (3.26 ~ 7.45)	70.73	0.000
	75	28	4 123	6.7			
糖尿病	有	17	636	26.0	1.48 (0.90 ~ 2.45)	2.37	0.1234
	无	118	6 600	17.6			
心脏病	有	58	2 036	27.7	1.90 (1.36 ~ 2.66)	14.32	0.0002
	无	77	5 200	14.6			
卒中家族史	有	46	1 980	22.7	1.36 (0.96 ~ 1.94)	2.99	0.0836
	无	89	5 256	16.7			
身体质量指数	≥28	36	1 623	21.7	1.25 (0.86 ~ 1.83)	1.36	0.2428
	<28	99	5 613	17.3			
吸烟	有	56	1 881	28.9	1.99 (1.42 ~ 2.79)	16.40	0.000
	无	79	5 355	14.5			
饮酒	有	36	1 242	28.2	1.73 (1.19 ~ 2.53)	8.35	0.0039
	无	99	5 994	16.2			

表 5 危险因素与卒中危险度的多因素 Cox 回归分析

变量	SE	Wald χ^2 值	P 值	RR	95% CI	
CVH 积分	1.258	0.259	23.647	0.000	3.518	2.119 ~ 5.841
年龄	0.030	0.011	6.857	0.009	1.030	1.007 ~ 1.053
性别	-0.569	0.277	4.229	0.040	0.566	0.329 ~ 0.974
吸烟	0.639	0.250	6.550	0.010	1.895	1.161 ~ 3.091
卒中家族史	0.392	0.230	2.894	0.089	1.480	0.942 ~ 2.323
收缩压水平	0.011	0.005	4.367	0.037	1.011	1.001 ~ 1.021

表 6 脑血流动力学指标积分值分布与卒中危险度 (例数)

组别	例数	75分	<75分				
			<75	<60	<45 ~	<30 ~	<15 ~
卒中患者	135	28	16	23	19	21	28
非卒中患者	7 236	4 123	817	747	602	555	392
RR			2.85	4.43	4.54	5.40	9.88
95% CI			1.55 ~ 5.24	2.56 ~ 7.65	2.55 ~ 8.07	3.09 ~ 9.45	5.91 ~ 16.53
χ^2 值			12.31	33.86	31.50	43.52	113.14
P 值							<0.001

3 讨论

本研究的对象来自整群抽取 40 岁社区人群中的高血压患者,能够较好代表高血压人群。在分析卒中发病率和危险因素时,按照年龄、性别进行分组,组间具有较好的可比性。基线调查、检测和随访的过程中,有明确的质量控制措施和统一的方法,高血压、卒中诊断和危险因素判定均有明确的诊断标准和定义,能够较好控制各种偏倚。上述分析表明,研究结果具有较高的可信性。

高血压是卒中的首要危险因素,70% 以上的卒中患者发生在高血压患者中,但高血压患者间的卒中风险也存在很大差异。研究表明,高血压卒中风险上升与年龄、病程、血压水平、收缩压和舒张压升高的具体情况以及合并其他危险因素暴露情况等多种因素有关^[8,9]。尽管这些因素的作用与卒中危险度的关系已经有研究报道,但由于评价指标只能限定在某一侧面,难免存在片面性。因此,研究能够涵盖各种因素的信息,形成高血压患者综合的卒

中危险度评价指标, 对于识别和筛选卒中高危个体、指导预防措施拟定均有重要意义。

脑血管血流动力学指标是一组反映脑血管功能的无创性检测参数, 通过检测血液在脑血管中流动的信息(运动学指标)和反映血管壁自身特征的信息(动力学指标)评估脑血管的功能状况。血流动力学异常, 即脑血管功能损害, 是多种危险因素长期、综合作用的结果。近年来国内外大量的基础实验研究一致表明, 在动脉粥样硬化的发生、发展过程中, 始终伴随着血流动力学的异常变化, 是动脉粥样硬化的重要影响因素和卒中的危险因素^[10-12]。前瞻性人群研究也发现, 从正常人 to 卒中发生的不同人群中, 血流动力学呈规律性的变化, 血流动力学指标明显异常是卒中发生重要的预警信号^[13, 14]。血流动力学损害程度与卒中风险密切相关, 随着综合积分值的降低, 卒中风险呈明显的升高趋势^[4]。Coin等^[3]发现, 在有动脉硬化性脑血管病变的患者中, 是否伴有血流动力学异常, 对卒中的风险具有重要影响。伴有明显的血流动力学异常者, 其卒中的风险将明显升高。

本研究通过血流动力学积分值评估对高血压患者卒中危险度进行了探讨。研究结果显示, 在 40 岁的人群中, 血流动力学积分的均数低于 75 分, 且随着年龄增长而降低。异常 (< 75 分) 的比例随着年龄的增长而上升, 男性平均异常率为 41.4%, 女性为 49.2%, 卒中的相对危险度为 4.9, 在各因素中最高。提示高血压患者普遍存在血流动力学异常, 约 40% ~ 50% 存在明显的脑血管功能损害。在多因素分析中, 血流动力学积分值依然是卒中最强的预测因子。此外, 积分值不同水平的危险度评估显示, 随着积分值降低, 卒中的风险呈明显的升高趋势, 当积分值下降至 0 ~ 15 分, 卒中风险上升 10 倍。提示高血压患者合并有血流动力学异常时, 卒中风险将明显升高, 升高的幅度约 3 ~ 10 倍。上述结果表明, 血流动力学积分值异常是高血压患者普遍存在的问题, 也是综合判断脑血管功能异常、定量评估卒中危险度的重要标志。在卒中高危个体筛检及卒中预警中, 可能具有重要的应用价值^[15]。

本研究对高血压患者的卒中发病率、危险因素暴露水平以及合并危险因素暴露时的卒中相对危险度进行了分析, 结果显示, 高血压患者的卒中发病率和危险因素暴露水平存在年龄和性别的分布差

异, 各危险因素合并率多在 20% 以上。收缩压水平随年龄增长而上升, 舒张压水平则相反。值得注意的是高血压患者饮酒可使卒中风险显著升高, 相对危险度为 1.7, 与合并心脏病接近, 高于合并糖尿病时的相对危险度。这一现象可能与饮酒使血压水平增高有关。

总之, 脑血管血流动力学指标是综合反映脑血管功能的参数, 与卒中的风险密切相关, 尤其是各指标的综合积分值, 可客观评估高血压患者的卒中危险度。高血压患者是卒中预防的重点人群, 以血流动力学积分定量评价高血压患者的卒中风险, 对于早期识别高危个体, 指导预防方案的制定均有重要意义。

参考文献

- 1 Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*, 2005, 112: 3384-3390.
- 2 Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 1183-1192.
- 3 Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Indications for cerebral revascularization for patients with atherosclerotic carotid occlusion. *Skull Base*, 2005, 15: 7-14.
- 4 黄久仪, 王桂清, 沈凤英, 等. 脑血管血液动力学积分与脑卒中风险的队列研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24: 89-93.
- 5 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23: 5-10.
- 6 郭佐, 王桂清, 何广成, 等. 脑血管血液动力学参数的主成分分析和脑血管功能的综合评估. 见: 柳兆荣, 主编. *生物力学新进展*. 成都: 成都科技大学出版社, 1996: 260-265.
- 7 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: 383-386.
- 8 MachMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 1: prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990, 335: 765-774.

(下转第 576 页)

ment Committee of the Society of Interventional Radiology Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke *Stroke*, 2003, 34: 109-137.

16 Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al Thrombolysis in brain ischemia (TBI) transcranial doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2001, 32: 89-93.

17 Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke *Neurology*, 1992, 42: 976-982.

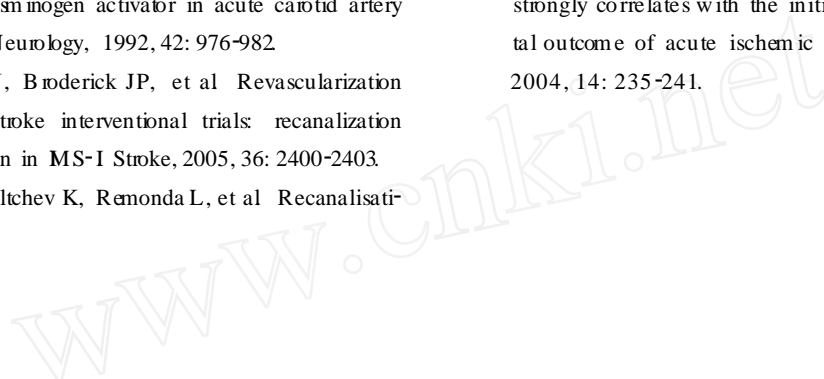
18 Khatri P, Neff J, Broderick JP, et al Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in MS-I *Stroke*, 2005, 36: 2400-2403.

19 A mold M, Nedeltchev K, Remonda L, et al Recanalisation of middle cerebral artery occlusion after intra-arterial thrombolysis: different recanalisation grading systems and clinical functional outcome *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 1373-1376.

20 Qureshi AI New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke *Neurosurgery*, 2002, 50: 1405-1414.

21 Mohammad Y, Xavier AR, Christoforidis G, et al Qureshi grading scheme for angiographic occlusions strongly correlates with the initial severity and in-hospital outcome of acute ischemic stroke *J Neuroimaging*, 2004, 14: 235-241.

(收稿日期: 2006-06-28)
(本文编辑: 张学锋)



(上接第 541页)

9 Qureshi AI, Suri MF, Mohammad Y, et al Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20-year follow-up of the national health and nutrition survey *Stroke*, 2002, 33: 2781-2788.

10 Lu X, Zhao JB, Wang GR, et al Remodeling of the zero-stress state of femoral arteries in response to flow overload *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280: 1547-1559.

11 Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 998-1005.

12 Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis Part II: vascular remodeling *Brunek Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 1491-1498.

13 Kazmierski R, Kozubski W, Watala C. Intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk factor for stroke *Neurol Neurochir Pol*, 2000, 34: 243-253.

14 杨渤生, 王桂清, 王艳, 等. 从正常人到脑卒中患者不同人群的脑血管血液动力学变化规律. *中华流行病学杂志*, 2003, 24: 94-97.

15 杨渤生. 脑血管血液动力学检测与卒中高危个体筛选. *中国慢性病预防与控制*, 2005, 13: 253-254.

(收稿日期: 2006-10-16)
(本文编辑: 张学锋)