

上海市南汇区 18 271 例脑卒中高危人群 重点预防效果评价

王桂清 黄久仪 沈凤英 王艳 曹奕丰 郭吉平 俞学海
牟维艳 王素春 杨永举 林建明 傅国辛

【摘要】 目的 评价脑卒中高危人群脑安胶囊重点预防措施的人群实施效果。方法 从上海市南汇区全区 696 558 人群选择 35 岁具有脑卒中危险因素暴露者进行脑血管血液动力学检测,筛选出脑血管血液动力学指标积分值低于 70 分的脑卒中高危个体 18 271 例作为干预对象。根据知情同意的原则,在同样接受一般干预的基础上,将 10 313 例接受“脑安胶囊”干预者作为重点干预组,另 7958 例未接受脑安胶囊干预者作为一般干预组。随访监测干预后脑卒中的发病和死亡情况,评价干预策略实施 3 年后的预防效果。结果 重点干预组脑卒中发病率显著低于一般干预组 ($P < 0.01$),男性下降 53.8%,相对危险度为 0.46 (0.33 ~ 0.64); 女性下降 58.4%,相对危险度为 0.39 (0.30 ~ 0.50)。多因素分析 logistic 回归分析显示,被筛选进入方程的因素分别为高血压病史、脑血管血液动力学指标积分值、年龄、性别和脑安胶囊干预,其中脑安胶囊干预的相对危险度为 0.41,在诸因素中作用最强。结论 干预策略实施 3 年后,脑安胶囊重点干预组的脑卒中发病率显著低于一般干预组,脑安胶囊干预是高危个体脑卒中发病最强的影响因素。

【关键词】 脑卒中; 干预; 血液动力学

Effectiveness of Nao'an Capsule on stroke prevention among high risk population in Nanhui, Shanghai

WANG Gui-qing*, HUANG Jiuyi, SHEN Fengying, WANG Yan, CAO Yifeng, GUO Jiping, YU Xuehai, MOU Weiyang, WANG Surchun, YANG Yongju, LIN Jianming, FU Guoxin.
*Shanghai Institute of Cerebral Vascular Disease Intervention and Cure, Shanghai 201318, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effectiveness of stroke prevention among high risk population, using Nao'an Capsules. **Methods** Participants were selected from 696 558 residents in Nanhui, using county of Shanghai city. Individuals aged 35 years old and over with at least one risk factor exposure to stroke, received cerebral vascular hemodynamic examination. 18 271 cases meeting the criteria of cerebral vascular hemodynamic indexes accumulative score below 70 points were defined as individuals with high-risk and targets to receive intervention. According to the willingness of the participants, 10 313 cases received Nao'an Capsules for intensive intervention based on general intervention measures compared to 7958 cases only receiving general intervention. After the implementation of intervention, incidence and mortality rates of stroke and the effectiveness of three-year intervention were studied. **Results** Incidence of stroke in Nao'an Capsules group was significantly lower than that of the general intervention ($P < 0.01$) with 53.8% in males and 58.4% in females. The relative risk (RR) in two gender groups were 0.46 (0.33-0.64) and 0.39 (0.30-0.50) respectively. Multiple logistic regression analysis indicated that the history of hypertension, accumulative score of cerebral vascular hemodynamic indexes, age, gender and Nao'an Capsules intervention were the variables selected into the equation and significantly related to stroke. Among the variables, Nao'an Capsule was the strongest factor with a RR of 0.41. **Conclusion** Incidence of stroke in Nao'an Capsule intervention group was significantly lower than that in the general intervention group after 3 years of intervention, suggesting that Nao'an Capsule intervention was the strongest factor affecting stroke occurrence in individuals at high-risk.

【Key words】 Stroke; Intervention; Hemodynamic

基金项目:上海市科研专项资金资助项目(99005)

作者单位:201318 上海市脑血管病防治研究所(王桂清、黄久仪、沈凤英、王艳、曹奕丰、郭吉平、俞学海、牟维艳、王素春、杨永举);上海市建工医院(林建明);上海市南汇区卫生局(傅国辛)

脑卒中高危人群预防策略是在健康教育、积极治疗和控制危险因素等一般预防的基础上,筛选出高危个体,并采取有效的药物进行治疗性干预。尽管一般预防措施的效果已经有大量的研究报道^[1],但高危人群重点预防目前尚无统一的方案,其预防效果也缺乏全面、深入的评价。我们对上海市南汇区全区 70 万框架人群中筛选出的 18 271 例高危人群重点预防的效果进行评价,旨在为脑卒中的高危预防提供参考依据。

对象与方法

1. 研究设计:采用非随机平行对照试验。在 35 岁的社区人群中根据危险因素暴露和脑血管血液动力学指标(CVHI)筛检出高危个体,根据知情同意的原则将研究对象分成重点干预组和一般干预组。研究设计由上海市脑血管病防治研究所、上海市建工医院和上海市南汇区卫生局的神经内科专家协同流行病学专家完成;实施由上海市脑血管病防治研究所经过流行病学和神经内科专业培训的医师进行调查,由经过统一培训的熟练技师进行 CVHI 检测;评估由神经内科、流行病学和统计学专业人员协作进行。设计、实施和评估者均有相关学科的专业背景知识,并经过统一的培训。

2. 干预对象:以整群抽样的方法抽取上海市南汇区全区 696 558 名常住人口,选择 35 岁人群 315 663 人进行基线调查,筛选出有高血压病、心脏病、糖尿病病史、高血压或脑卒中家族史等危险因素中至少有一项暴露的易患人群(52 174 人)接受 CVHI 检测(上海麦登公司生产的 CBA CV-300 检测仪),最终筛选出 18 271 例 CVHI 积分值低于 70 分的脑卒中高危个体作为重点干预对象。其中重点干预组 10 313 例,一般干预组 7958 例。

3. 干预措施:一般干预措施包括健康教育,指导进行高血压、心脏病、糖尿病等主要危险因素的治疗和控制;重点干预措施为根据血液动力学指标积分值,个体化服用复方中药脑安胶囊(国药准字 ZL31020420,上海祥鹤制药厂生产),服药剂量 2~4 粒/天。CVHI 积分值改善后调整服药剂量。干预时间自 1999 年 1 月至 2001 年 12 月。

4. 评估标准:自行设计基线调查表格,调查内容包括一般项目 and 脑卒中的常见危险因素;随访表调查内容为脑卒中发病时间、临床分型、诊断依据等。脑卒中诊断根据全国第二次脑血管病学术会议制定

的标准,其中 65% 有 CT 和 MRI 诊断结果。CVHI 积分方法根据文献报道^[2]。

5. 随访标准:干预过程中对全部干预对象进行随访,每年 12 月各进行一次,随访内容为脑卒中的发病。主要结局观察指标为脑卒中的发病率。

6. 统计学分析:将调查、检测及随访资料建立 Fox visual 数据库,以双输入法输入数据,核对后备用。统计分析用 SPSS 10.0 统计软件,计数资料比较用 χ^2 检验,计量资料比较用 student *t* 检验,多因素分析用 logistic 回归方程,发病率采用直接标准化法进行标化。数据库建立和结果分析在奔腾 800 微机上完成。

结 果

1. 均衡性检验:一般干预组和重点干预组的平均年龄分别为 63.8 岁 \pm 13.0 岁和 62.7 岁 \pm 11.6 岁,两组的年龄差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。重点干预组的血压水平、体重指数(BMI)显著高于一般干预组,脑血管功能积分显著低于一般干预组 ($P < 0.01$)。各危险因素暴露水平也普遍高于一般干预组(表 1、2)。

表1 两组人群基线调查计量资料的均衡性检验 ($\bar{x} \pm s$)

因 素	重点干预组	一般干预组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	62.70 \pm 11.62	63.78 \pm 13.00	5.817	< 0.001
收缩压(mm Hg)	151.29 \pm 22.08	150.26 \pm 22.73	3.090	0.002
舒张压(mm Hg)	89.74 \pm 11.44	89.23 \pm 11.84	2.924	0.003
身高(cm)	158.66 \pm 7.45	159.25 \pm 8.10	5.000	< 0.001
体重(kg)	63.07 \pm 11.29	61.97 \pm 11.58	6.450	< 0.001
BMI(kg/m ²)	24.99 \pm 3.78	24.37 \pm 3.84	10.980	< 0.001
CVHI 积分	38.98 \pm 19.52	41.52 \pm 19.89	8.680	< 0.001

注:1 mm Hg = 0.133 kPa

表2 两组人群基线调查危险因素暴露率比较

因 素	重点干预组	一般干预组	χ^2 值	<i>P</i> 值
高血压病史	9307(90.2)	6849(86.1)	76.710	< 0.001
心脏病史	1336(13.0)	1064(13.4)	0.680	0.410
糖尿病史	585(5.7)	415(5.2)	1.818	0.178
超重或肥胖	6170(59.8)	4143(52.1)	84.470	< 0.001
脑卒中家族史	1232(11.9)	780(9.8)	21.080	< 0.001
高血压病家族史	3405(33.0)	2388(30.0)	18.630	< 0.001

注:括号外数据为例数,括号内数据为暴露率(%)

2. 重点干预组与一般干预组的脑卒中累积发病率比较:重点干预组与一般干预组男性脑卒中粗发病率分别为 1598.1/10 万和 3485.3/10 万,相对危险度(RR)为 0.46(0.33~0.64)。重点干预组的直接标准化发病率为 1608.6/10 万,比一般干预组下降 53.8%;两组女性脑卒中粗发病率分别为 1248.0/

表3 两组人群脑卒中粗发病率比较(/10万)

年龄组 (岁)	男 性				女 性			
	重点干预组		一般干预组		重点干预组		一般干预组	
	例数	发病率	例数	发病率	例数	发病率	例数	发病率
35 ~	206	0.0	270	0.0	483	207.0	423	236.4
45 ~	532	751.9	526	1711.0	1573	508.6	946	1268.5
55 ~	744	940.9	621	2576.5	1822	933.0	952	2100.8
65 ~	1016	2559.1	992	4536.3	2198	1273.9	1417	3952.0
75 ~	443	2257.3	575	5913.0	1296	2932.1	1236	5825.2
合计	2941	1598.1	2984	3485.3	7372	1248.0	4974	3236.8

10万和3236.8/10万,RR值为0.39(0.30~0.50)。一般干预组的直接标准化发病率为2997.8/10万,重点干预组比一般干预组下降58.4%。两组不同性别各年龄组的脑卒中粗发病率分布见表3。

3. 脑卒中发病影响因素的多因素 logistic 回归分析:以脑卒中发病与否为应变量,以是否接受脑安胶囊重点干预、年龄、性别、高血压病、心脏病、糖尿病史、BMI、脑卒中家族史、高血压病家族史等因素为自变量,输入 logistic 回归方程,用逐步后退法进行回归分析,被筛选进入方程的变量分别为高血压病史、CVHI 积分、年龄、性别和脑安胶囊干预(表4)。

表4 脑卒中发病影响因素的多因素 logistic 回归分析

因 素	OR 值的(95% CI)	P 值
高血压病史	2.963(1.659~5.290)	<0.001
CVHI 积分	0.983(0.978~0.988)	<0.001
年龄	1.046(1.036~1.055)	0.001
性别	0.799(0.649~0.983)	<0.034
脑安胶囊干预	0.414(0.336~0.511)	<0.001

4. 不良事件和副反应:重点干预组个别研究对象服药初期有头胀或上腹部轻度不适等轻微的不良反应,减量服用或改为饭后服药,上述症状自行消失,未发现其他不良反应。

讨 论

本研究以上海市南汇区全区 35 岁的人群中筛选出的脑卒中高危个体作为干预对象,比较脑安胶囊重点干预与一般干预的一级预防效果,研究对象具有较好的代表性。由于采用的非随机分组,两组年龄、血压及脑卒中的其他危险因素有显著差异,其中重点干预组的年龄显著低于一般干预组,但其他危险因素的暴露水平普遍高于一般干预组,对研究结果可能产生一定影响。为此,在资料分析过程中,采取按年龄、性别分组分析,发病率标准化及多因素分析等方法进行控制,以提高研究结果的可信

性。在研究过程中,调查、检测、干预、随访均采用了有明确的质控措施,以增强研究资料的可靠性。

脑卒中是影响老年人健康和导致死亡率的主要原因。现有的研究已经明确,健康教育和针对可改变的危险因素进行积极的治疗和控制等大众预防措施是一级预防的基础,能够有效降低脑卒中的发病率和死亡率^[1]。近年来有学者提出,应该识别脑卒中的高危个体,在一般干预的基础上进行药物的重点干预^[3],针对动脉硬化疾病病理生理以及治疗性预防也有过大量研究,对抗血小板、抗凝、抗高血压、调整血脂和颈动脉内膜切除术等预防措施进行了客观评价^[4]。但目前尚无明确有效、筛检与干预相结合的预防措施。

高危人群重点预防策略有赖于敏感、特异的筛选手段和有效的干预药物。目前临床主要根据高血压、糖尿病、心脏病等脑卒中危险因素、短暂脑缺血发作等病史及颈动脉超声检测、经颅多普勒等无创伤检测手段识别和筛选高危个体,这些手段虽然能够将大部分的高危个体筛检出来,但总体而言,缺乏统一的筛检标准,筛检的效能也难以客观评价。本研究是对前期研究过程中制定的脑卒中高危人群筛检与干预策略的人群评价。高危人群筛检手段采用在具有危险因素暴露的易患人群中进行脑血管血液动力学检测,根据各检测指标的综合积分,筛检高危个体。该手段筛检的敏感度为87.5%,特异度为67.7%^[5],是一项较为理想的无创伤检测手段。

重点干预药物评价较多,且目前临床广泛应用的是抗血小板类药物,一线药物仍为阿司匹林,其脑梗死患者二级预防的效果已经得到肯定,但一级预防中的效果及其是否适宜却仍有争议^[6,7]。多数文献针对抗高血压和高血脂药物的效果进行评价。现已明确,高血压的治疗显著降低脑卒中风险,噻嗪类和 ACE 抑制剂的效果也得到肯定^[8]。在如何选择一线药物问题上还存在分歧,许多患者可能需要两

种或更多的抗高血压药物来维持正常的血压,此外还应根据患者合并其他疾病的情况而合理选用血管紧张素受体阻滞剂或 α -受体阻滞剂。合理治疗脂代谢紊乱的预防效果也得到肯定,Meta分析显示,他汀类药物能显著降低脑卒中的危险。在一级预防研究显示,洛伐他汀能够降低传统认为非高脂血症($TC < 6.5 \text{ mmol/L}$),但有多项血管危险因素患者的脑卒中风险^[9]。在有冠状动脉疾病病史的患者中,辛伐他汀和普伐他汀均能降低脑卒中风险,且并不增加出血性脑卒中的风险^[10]。本研究干预药物选用的是复方中药脑安胶囊,其药效是抗血小板、扩张脑血管、增加脑血流速度和脑血流量,减轻缺氧脑组织损伤。前期的多中心的随机对照试验结果显示,用于高危人群预防,脑卒中发病率下降51.8%^[11]。本研究3年的干预效果证实,脑安胶囊作为重点干预药物,能使脑卒中的发病率显著降低,其中男性下降53.8%,RR值为0.46(0.33~0.64);女性下降58.4%,RR值为0.39(0.30~0.50)。多因素logistic回归分析结果显示,被筛选进入方程的因素分别为高血压病史、血液动力学脑血管功能积分、年龄、性别和脑安胶囊重点干预,提示上述因素对干预过程中脑卒中是否发病具有显著影响,尤其是脑安胶囊重点干预的OR值为0.41,在诸因素中影响最大。此外,高血压病史的OR值也接近3.0,提示在干预过程中还应重视血压的调控。

综上所述,脑卒中预防有赖于长期、广泛的健康教育和从临床角度积极治疗及控制危险因素,在此基础上,应用敏感、特异的手段筛选出高危个体,并采用有效的药物进行重点干预,能够显著降低高危个体脑卒中的发病率。由于人群干预的局限性,本研究未能采用随机对照试验,因此,这一结果尚有待于在深入的研究和预防实践中进行广泛验证。

参 考 文 献

- 1 American Heart Association. Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation*, 2001, 103: 163-182.
- 2 郭佐,王桂清,何广成,等. 脑血管血流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. 260-264.
- 3 D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, et al. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke*, 1994, 25: 40-43.
- 4 O'Rourke F, Dean N, Akhtar N, et al. Current and future concepts in stroke prevention. *CMAJ*, 2004, 170: 1123-1133.
- 5 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.
- 6 Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol*, 2000, 57: 326-332.
- 7 Collaboration meta analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ*, 2002, 324: 71-86.
- 8 Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. HOPE investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ*, 2002, 324: 699-702.
- 9 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158.
- 10 Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389.
- 11 王桂清,郭佐,王耀山,等. 中国卒中高危人群干预试验效果. *中华国际医学杂志*, 2003, 3: 22-24.

(收稿日期:2004-08-25)

(本文编辑:张林东)

征 稿 通 知

第二届发展中国家出生缺陷和残疾国际大会征文通知

在我国卫生部以及多个国外和国际组织的支持下,由中华医学会承办的第二届发展中国家出生缺陷和残疾国际大会定于2005年9月11-14日在北京九华山庄举行。会议将就出生缺陷和残疾领域的广泛议题进行交流和讨论。11日为会前研讨会,目的是扩展与会者出生缺陷和残疾防治理论知识,提高实际应用技能。有多名世界著名专家将在研讨会上做报告,并与与会者进行面对面讨论。会议提供同声传译服务。参加会议可获得国家级继续教育学分。会议现征集论文(需同时提供中英文摘要)。详细内容请访问大会网站(<http://www.chinamed.com.cn/birthdefects>)。