

阜新农村地区高血压人群非高密度脂蛋白胆固醇水平与脑卒中发病的关系

黄家中¹, 郑黎强², 孙英贤³, 孙兆青¹

(中国医科大学附属盛京医院 1. 心内科, 2. 临床流行病学教研室; 3. 中国医科大学附属第一医院心内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 高血压; 非高密度脂蛋白胆固醇; 脑卒中

[摘要] **目的** 了解阜新农村地区高血压人群的血脂分布状况, 探讨高血压人群非高密度脂蛋白胆固醇 (Non-HDL) 水平和脑卒中发生的关系。**方法** 2004~2006 年, 于辽宁省阜新县农村地区采用多级整群抽样方法调查受访人群的血脂水平, 2014 年进行回访, 最终纳入研究对象 4 915 人, 按其 Non-HDL 总体水平按四分位法分组, 4 组分别为: <3.25 mmol/L 组、3.25~ mmol/L 组、3.78~ mmol/L 组、4.33~ mmol/L 组, 探讨 Non-HDL 水平与脑卒中发病的关系。**结果** 随着 non-HDL 水平升高, 总体脑卒中及缺血性脑卒中的发病率逐渐增加, 而出血性脑卒中的发病率呈短暂上升后又呈一定下降。与 <3.25 mmol/L 组比较, 4.33~ mmol/L 组发生总体脑卒中 [RR=1.39 (1.11~1.75), $P=0.004$] 及缺血性脑卒中 [RR=1.75 (1.32~2.32), $P<0.001$] 的风险明显升高; 其他两组与 <3.25 mmol/L 组比较, 发生总体脑卒中及缺血性脑卒中的风险无统计学差异。而出血性脑卒中的相对危险度与 non-HDL 水平无明显相关。**结论** non-HDL 水平升高与高血压人群发生总体脑卒中及缺血性脑卒中相关, 而与出血性脑卒中无明显联系。应加强农村地区高血压人群的血脂水平监测和控制, 以减少相关心脑血管疾病的发生。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Relationship Between Non High Density Lipoprotein Cholesterol and Stroke in Hypertensive Population in Rural Areas of Fuxin

HUANG Jia-Zhong¹, ZHENG Li-Qiang², SUN Ying-Xian³, and SUN Zhao-Qing¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Clinical Epidemiology, Shengjing Hospital of China Medical University; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Non High Density Lipoprotein Cholesterol; Stroke

[ABSTRACT] **Aim** To study the distribution of blood lipid in hypertensive population and to explore the clinical applications of non-HDL (non high density lipoprotein cholesterol) in evaluating the occurrence of stroke. **Methods** A multistage, stratified clustering sampling scheme was conducted from 2004 to 2006 in the rural areas of Fuxin County, Liaoning Province to investigate the blood lipid level of interviewees who were supposed to be followed up in 2014. 4 915 interviewees were available eventually. The levels of non-HDL were divided into 4 groups: <3.25 mmol/L, 3.25~ mmol/L, 3.78~ mmol/L, 4.33~ mmol/L to research the relationship between non-HDL and stroke according to the quartile division of non-HDL. **Results** With the increasing of the level of non-HDL, the crude incidences of total stroke and ischemic stroke went up in accordance while the crude incidence of hemorrhagic stroke increased for a bit and then decreased apparently. Comparing with the group of <3.25 mmol/L, the risks of total stroke [RR=1.39 (1.11~1.75), $P=0.004$] and ischemic stroke [RR=1.75 (1.32~2.32), $P<0.001$] were high and meaningful statistically when non-HDL \geq 4.33 mmol/L and meaningless statistically. Comparing with the group of <3.25 mmol/L, when non-HDL <4.33 mmol/L, the relationship of relative risk between hemorrhagic stroke and the level of non-HDL was not clear.

[收稿日期] 2016-05-23

[修回日期] 2016-09-28

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目 (2014021054)

[作者简介] 黄家中, 硕士研究生, 研究方向为高血压流行病学和冠心病介入学, E-mail 为 310748221@qq.com。郑黎强, 副教授, 研究方向为心血管流行病学, E-mail 为 liqiangzheng@126.com。通讯作者孙兆青, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压流行病学和冠心病介入学, E-mail 为 sunzhaoqing@vip.163.com。

Conclusions The increasing level of non-HDLc was related to total stroke and ischemic stroke and unrelated to hemorrhagic stroke in hypertensive population. The lipid level of rural hypertensive population should be monitored and controlled intensively to decrease the occurrence of correlative cardiovascular diseases.

血脂异常作为影响脑血管疾病的潜在因素,逐渐成为近年研究热点,由于受到既往临床指南及思维习惯影响,研究学者多采用低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLc)作为高脂血症的参考指标,但由于存在大量 LDLc 水平正常而心血管事件风险较高的人群,因此 LDLc 的代表性有待商榷。而非高密度脂蛋白胆固醇(non high density lipoprotein cholesterol, non-HDLc)由于包含了 LDLc 在内的所有致动脉粥样硬化性脂蛋白胆固醇,且受到 2004 年美国国家胆固醇教育计划(NCEP)的成人治疗小组 III(ATP III)、2013 年国际动脉粥样硬化学会(IAS)、2014 年美国国家脂质协会(NLA)等临床学术组织的大力推荐,有望取代 LDLc 成为评价高脂血症人群脑血管疾病风险的良好指标。由于国内同类研究相对较少,故本研究选取了 4 915 人高血压人群检查血脂分布状况,探讨 non-HDLc 水平和脑卒中发生的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2004~2006 年于辽宁省阜新县农村地区采用多级整群抽样方法,选取符合条件高血压患者 6 789 人进行基线调查,并于 2014 年进行回访,最终纳入研究对象 4 915 人,随访时间平均 8.41 年,失访人群 1 874 人,应答率为 72.4%。

1.2 方法

参考 WHO-MONICA 方案作为脑卒中诊断指标,对收录对象进行严格筛选。纳入标准:两次随访资料采集完善、年龄>35 岁、第 1 次随访时无脑卒中病史且有高血压基础疾病的受访人群。排除标准:既往有肿瘤疾病家族史、充血性心衰病史及妊娠人群、失访及资料收集不完整人群。且规定急性脑卒中事件 28 天后再发脑卒中记为复发事件,本研究将初发脑卒中事件设为终点事件。

临床数据的收集包括年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇等指标。体质指数通过计算体重与身高的平方比得出;糖尿病病史采

用患者自诉情况,收缩压、舒张压采用经美国心脏病协会认证的标准电子血压计(HEM-741C; Omron, Tokyo, Japan)测量 3 次血压的平均值^[1],血脂水平经由受访者清晨空腹至少 8 h 后验血得出。non-HDLc 为总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的差值。同时对研究人群 non-HDLc 的总体水平按四分位法分组,4 组分别为:<3.25 mmol/L 组、3.25~ mmol/L 组、3.78~ mmol/L 组、4.33~ mmol/L 组,以研究 non-HDLc 水平与脑卒中发病的关系。

脑卒中定义参照 WHO-MONICA 方案的诊断标准^[2]。主要标准为:(1)血液循环障碍导致的急性起病的脑局灶(或全球)神经功能障碍,且至少持续 24 h 或导致死亡。(2)除外一过性脑缺血发作或因慢性脑血管疾病导致死亡的人群。(3)经脑部电子计算机断层(CT)扫描、脑血管造影或腰穿等客观检查者才可分类,否则均划分为未分型。主要包括出血性脑卒中(即蛛网膜下腔出血和颅内出血)和缺血性脑卒中。

1.3 统计学处理

统计分析采用 SPSS19.0 软件完成。样本情况符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;符合偏态分布的计量资料以中位数(下四分位数~上四分位数)表示,组间比较采用 *U* 检验;计数资料用阳性例数与阳性率表示,组间比较采用卡方检验。应用 Cox 比例风险模型对 non-HDLc 与脑卒中发病危险进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的临床特征

本研究最终纳入研究对象 4 915 人,其中男性 2 137 人,女性 2 778 人,其中男性大多年龄偏大($P<0.001$),且具有吸烟史($P<0.001$)、饮酒史($P<0.001$)等特征;而女性的收缩压($P<0.001$)、总胆固醇($P<0.001$)、甘油三酯($P<0.001$)、低密度脂蛋白胆固醇($P<0.001$)及非高密度脂蛋白胆固醇($P<0.001$)等指标更高。二者在舒张压($P=0.056$)、高密度脂蛋白胆固醇($P=0.532$)和糖尿病病史($P=0.379$)方面无统计学差异($P>0.05$;表 1)。

表 1. 研究人群临床特征

Table 1. Clinical baseline characteristics of the background

指标	男性(<i>n</i> = 2 137)	女性(<i>n</i> = 2 778)
年龄(年)	57.56±10.99	55.62±10.39 ^a
体质指数(kg/m ²)	23.67±3.20	24.44±3.68 ^a
吸烟史(例)	1 372(64.2%)	572(20.6%) ^a
饮酒史(例)	1 169(54.7%)	183(6.6%) ^a
糖尿病史(例)	269(12.6%)	328(11.8%)
收缩压(mmHg)	160.95±20.93	163.72±21.20 ^a
舒张压(mmHg)	96.58±12.69	95.89±12.54
总胆固醇(mmol/L)	5.19±1.04	5.32±1.12 ^a
甘油三酯(mmol/L)	1.25(0.88~1.91)	1.47(1.04~2.14) ^a
HDLc(mmol/L)	1.42±0.34	1.43±0.32
LDLc(mmol/L)	2.73±0.70	2.87±0.73 ^a
non-HDLc(mmol/L)	3.77±0.88	3.90±0.97 ^a

a 为 *P*<0.001,与男性比较。

2.2 不同 non-HDLc 水平对脑卒中发病的影响

随着 non-HDLc 水平升高,总体脑卒中及缺血性脑卒中的发病率逐渐增加,而出血性脑卒中的发病率呈短暂上升后又呈一定下降(表 2)。

2.3 不同 non-HDLc 水平发生脑卒中相对危险(多因素分析)

Cox 比例风险模型提示,在对年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、收缩压、舒张压等因素进行基线调整后,与<3.25 mmol/L 组比较,4.33 ~ mmol/L 组发生总体脑卒中[RR = 1.39(1.11 ~ 1.75),*P* = 0.004]及缺血性脑卒中[RR = 1.75(1.32 ~ 2.32),*P* < 0.001]的风险明显升高;其他两组与<3.25 mmol/L 组比较,发生总体脑卒中及缺血性脑卒中的风险无统计学差异。而出血性脑卒中的相对危险度与 non-HDLc 水平无明显相关(表 3)。

表 2. 不同 non-HDLc 水平对脑卒中发病的影响

Table 2. The effect of different non-HDLc levels on the incidence of stroke

non-HDLc 水平 (mmol/L)	随访 (人年)	脑卒中		出血性脑卒中		缺血性脑卒中	
		发病例数	人年发病率 (1/1 000)	发病例数	人年发病率 (1/1 000)	发病例数	人年发病率 (1/1 000)
<3.25	9 760	139	14.24	55	5.63	84	8.61
3.25~	9 764	142	14.54	55	5.63	87	8.91
3.78~	9 722	162	16.66	63	6.48	99	10.18
4.33~	9 701	174	17.94	51	5.26	123	12.68
总体	38 947	617	15.84	224	5.75	393	10.09

表 3. non-HDLc 水平与脑卒中相对危险度

Table 3. Relative risk of stroke and the level of non-HDLc

non-HDLc (mmol/L)	脑卒中		出血性脑卒中		缺血性脑卒中	
	RR(95%CI)	<i>P</i>	RR(95%CI)	<i>P</i>	RR(95%CI)	<i>P</i>
<3.25	1.00	—	1.00	—	1.00	—
3.25~	1.02(0.81~1.29)	0.862	1.02(0.70~1.48)	0.934	1.02(0.75~1.37)	0.917
3.78~	1.10(0.87~1.38)	0.418	1.03(0.72~1.49)	0.863	1.13(0.84~1.51)	0.426
4.33~	1.39(1.11~1.75)	0.004	0.92(0.63~1.36)	0.685	1.75(1.32~2.32)	<0.001

调整因素包括:年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、收缩压、舒张压。

3 讨 论

本研究数据来源于一项大规模的流行病学研究,预计纳入研究对象 6 789 人,2014 年回访时最终纳入 4 915 人,失访人群 1 874 人,应答率为 72.4%。失访原因考虑如下,由于近年来中国城市建设化加强,乡村城镇化、工业化导致耕地流失,城乡收入差

距拉大,迫使部分农村居民迁入城市务工,同时城市优厚的医疗资源、教育资源、交通资源等物质条件也进一步推动农村人口的流动^[3],以上是导致失访的主要原因,此外少数受访者联系信息录入失误、依从性差等因素也是构成失访的一定原因。另外,对比纳入研究对象的性别差异可以发现,男性人群大多年龄偏大,且具有吸烟史、饮酒史等特征,

而女性人群的胆固醇水平及收缩压水平则倾向偏高,这在一定程度上反映了北方农村地区人群的生活习惯,也进一步证实了农村劳动力向城市转移的过程中,留守老人、妇女日益增多的局面,以及高龄女性血脂水平升高的趋势。

通过对辽宁省阜新县农村地区高血压人群卒中发病率统计发现,该地区高血压人群总体卒中、缺血性卒中、出血性脑卒中的发病率分别为15.84/1 000人年、10.09/1 000人年和5.75/1 000人年,而对比同期美国一项非特指高血压人群的研究,黑、白种人的相应发病率总和分别为3.73/1 000人年、3.29/1 000人年、0.49/1 000人年^[4],究其原因,除考虑经济条件、医疗水平、人种差异等因素外,本研究所涉及的研究人群即高血压人群应视为导致这种差异的重要原因。国内研究表明,血压水平与卒中发生呈对数关系,基线收缩压每升高10 mmHg,卒中发生危险增加49%;舒张压每升高5 mmHg,卒中危险增加46%^[5]。国外研究也证实,在亚太、北非和欧洲60岁至79岁人群中,当血压不低于115/75 mmHg时,收缩压每降低10 mmHg,卒中风险会降低1/3^[6]。王薇等^[7]分析中国35岁至64岁人群血压水平与10年心血管疾病发病危险的前瞻性研究进一步发现,44.0%急性卒中事件可归因于高血压。因此应加强本地区高血压人群的血压控制,以减少脑卒中的发生。

non-HDLc水平能够反映血液循环中具有致动脉粥样硬化风险的含有载脂蛋白B (apolipoprotein B, ApoB)的脂蛋白胆固醇水平,进而预测其导致心脑血管事件发生的风险。本研究中随着non-HDLc水平升高,总体卒中及缺血性脑卒中的发病率逐渐增加,在对其他因素进行基线调整后发现,non-HDLc水平升高与高血压人群发生总体卒中及缺血性脑卒相关,这与国内研究结果一致^[8],而在非特指高血压人群中,国外研究表明,non-HDLc基线水平升高与缺血性卒中中发生显著相关^[9],国内研究也证实,non-HDLc水平升高是发生总体卒中及缺血性脑卒中的独立危险因素^[10],而另一项国外研究进一步论证,non-HDLc水平升高还是急性缺血性脑卒中患者认知功能受损的独立危险因素^[11]。此外,本研究还发现,尽管出血性脑卒中随non-HDLc水平升高,发病率呈短暂上升后又呈一定下降,但Cox比例风险模型显示其发生风险与non-HDLc无明显相关,这一点同样被国内研究所证

实^[10],这可能与高血压是出血性脑卒中发病更为重要的危险因素^[12]有关,因此在对研究对象的血压水平进行基线调整后,出血性脑卒中与其他因素的相关性明显弱化。

总之,本研究证实了non-HDLc水平升高与高血压人群发生总体卒中及缺血性脑卒相关,而与出血性脑卒中无明显联系。另外,根据《2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议》所提出的non-HDLc<3.4 mmol/L的靶目标水平,本研究人群中仅1 558人达标,达标率为31.7%,所以应加强农村地区高血压人群的血脂水平监测和控制,以减少相关心脑血管疾病的发生。

[参考文献]

- [1] Sun Z, Han X, Zheng L, et al. Subtypes of hypertension and risk of stroke in rural Chinese adults[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(2): 193-198.
- [2] Aho K, Harmsen P, Hatano S, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study[J]. *Bull World Health Organ*, 1980, 58(1): 113-130.
- [3] 吴忠涛,张丹. 城乡预期收入差距对农村人口迁移的影响-基于托拉罗模型[J]. *西北大学学报*, 2013, 43(4): 74-79.
- [4] Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011[J]. *JAMA*, 2014, 312(3): 259-268.
- [5] 王伊龙,王拥军,吴敌,等. 中国卒中防治研究现状[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 2(1): 20-37.
- [6] Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews[J]. *Stroke*, 2004, 35(4): 1 024.
- [7] 王薇,赵冬,刘静,等. 中国35~64岁人群血压水平与10年心血管病发病危险的前瞻性研究[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(10): 730-734.
- [8] 李美珠,李炜焯,梁指荣,等. 非高密度脂蛋白胆固醇对氧化应激的影响及其与脑卒中的相关性研究[J]. *海南医学*, 2016, 27(1): 25-27.
- [9] Glasser SP, Mosher A, Howard G, et al. What is the association of lipid levels and incident stroke[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 890-894.
- [10] Wu J, Chen S, Zhou Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol on the risks of stroke: a result from the Kailuan study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74634.
- [11] Lu D, Li P, Zhou Y, et al. Association between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 154.
- [12] 刘会,荣良群,魏秀娥. 基于卒中注册的卒危险因素的临床研究[J]. *医药前沿*, 2014, 22(10): 103-104.

(此文编辑 朱雯霞)