

心血管疾病风险评估的发展及现状

王芳 钟光珍 于丽平

【摘要】 心血管疾病风险评估是早期识别高危人群、进行积极干预、提高一级预防效果的有效手段。近半个世纪以来,国内外先后发布了多种心血管疾病风险评估工具,该文介绍临床常用的几种心血管疾病风险评估工具,为临床医生提供参考。

【关键词】 心血管疾病;风险评估;危险因素;一级预防

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.06.005

随着社会经济的发展,国民生活方式的改变,我国心血管疾病患病率及死亡率持续上升,2013 年我国心血管疾病占居民疾病死亡构成在农村为 44.8%,在城市为 41.9%,居各种疾病之首^[1]。心血管疾病是多个危险因素共同作用的结果,在防治实践中应综合控制总体危险。风险评估模型是基于前瞻性人群研究,根据危险因素与发病的关系建立风险预测模型,并在此基础上建立简易的风险评估工具。由于心脑血管疾病具有共同的危险因素,风险评估常以心脑血管疾病总体发病为观察终点,建立心血管疾病风险评估工具。

1 美国心血管疾病发病风险评估方法的发展

1.1 基于 Framingham 心脏研究的早期风险评估工具

Framingham 心脏研究团队于 1967 年创建了心血管疾病风险预测模型^[2]。根据基线没有冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的 4 856 例 30~62 岁研究对象的为期 12 年的随访资料,该团队建立了以年龄、血清总胆固醇、收缩压、体质量、血红蛋白、吸烟和心电图异常共 7 个危险因素与冠心病发生之间关系的多变量 logistic 回归模型。1991 年 Anderson 等^[3]扩大样本量(共 5 573 例、年龄 30~74 岁),纳入高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)对发病的影响,开发了预测冠心病的参数方程。与 logistic 回归模型相比,该方程可提供不同时间长度的风险预测值,且其数据库更大、更新。上述风险评估方法,为心血管疾病发病风险的评估奠定了基础,但因研究人群均为美国白种人,故在其他地区和人群

应用时受到限制。

1.2 风险评估工具的进一步发展

1998 年 Wilson 等^[4]基于 Framingham 心脏研究社区队列(共 5 345 例、30~74 岁)的前瞻性单中心研究,将美国第五次高血压全国联合委员会定义的血压分级和国家胆固醇教育计划(NCEP)定义的总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的分类纳入冠心病预测方程,其准确性与应用具体数值相当,但更简便。

2001 年 NCEP 成年人治疗组第三次会议报告(adult treatment panel III, ATP III)^[5]将上述方程进一步改进,提出 Framingham 风险评分(Framingham risk score, FRS)。ATP III 提出:冠心病主要危险因素有吸烟、高血压(血压>140/90 mmHg 或正使用高血压药物治疗)、低 HDL-C(<40 mg/dL)、早发心血管疾病家族史(一级亲属中冠心病发病男性<55 岁、女性<65 岁)和年龄(男性>45 岁、女性>55 岁)。HDL-C>60 mg/dL(1.55 mmol/L)时,可抵消 1 个危险因素。具有 2 个以上危险因素者可用 FRS 评估未来 10 年冠心病风险,根据风险值决定 LDL-C 目标值和改变生活方式及药物治疗的阈值。FRS 纳入的指标未包括糖尿病,而是将糖尿病、有症状的颈动脉疾病、外周动脉疾病和腹主动脉瘤提升为冠心病的等危症,具有任何一项者未来 10 年发生冠心病的风险>20%。FRS 的提出基于多项随机临床试验,其重点关注高危人群的血脂及其他危险因素的干预,在美国得到了广泛应用。然而,FRS 被证明可能低估风险,因此 2010 年 11 月美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)无症状人群的心血管疾病风险评估指南提出,对中危组人群应进一步检查以确定风险水平。

心血管风险也与家族史、炎症因子如超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)相关。因此,Ridker 等^[6]在女性健康研究队列中,将其纳入评估系统,于 2007 年开发雷诺风险评分(Reynolds risk score,RRS)以评估女性的心血管事件(包括心肌梗死、缺血性脑卒中、冠状动脉血运重建和心血管死亡)风险,并于 2008 年发布适用于男性的 RRS^[7]。然而,当应用于多种族动脉粥样硬化研究时,RRS 高估了男性 9%的心血管事件,低估了女性 21%的心血管事件^[8]。

FRS 从应用于初级预防,发展为总体心血管疾病风险评分,以及无实验室结果[以体质指数(BMI)代替 TC 和 HDL-C]的风险评估^[9]。加拿大心血管协会推荐对 FRS 总体心血管疾病评分的 10 年风险 $\geq 20\%$ 和一些风险在 $10\% \sim 19\%$ (取决于 LDL-C 水平)的患者给予他汀类药物。Cook 等^[10]在多种族妇女健康联盟队列中比较上述 3 种评估工具(FRS、RRS 和 FRS 总体心血管疾病评分),结果在该人群中 RRS 具有较好的预测能力。

1.3 风险评估工具的现状

2013 年 11 月,ACC/AHA 发布关于心血管风险评估新指南^[11],委员会认为 FRS 不是基于当代数据,研究人群局限于白种人,且未包括缺血性卒中,考虑其他现有风险评分亦有类似的缺点,决定开发一个新的风险评分,即汇总队列方程。该风险评分通过分析一系列具有里程碑意义的大型队列研究,如 Framingham 原始和后代研究、心血管健康研究^[12]、年轻人冠状动脉风险发展研究^[13]和社区动脉粥样硬化风险研究^[14]等,为 40~79 岁的非西班牙裔美国黑人和白人提供了按种族和性别分类的预测方法,能预测今后 10 年内发生首次动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)硬终点事件(包括非致死性心肌梗死、冠心病死亡或致死性、非致死性卒中)的风险。对 20~59 岁人群还可计算终生风险,建议从 20 岁开始每 4~6 个月进行 1 次风险评估。

关于 2013 年 ACC/AHA 的心血管疾病风险评估指南,Amin 等^[15]认为有明显的进步性。例如对 ASCVD 的关注在冠心病的基础上增加了卒中,而且有单独的方程计算非西班牙裔白人、黑人及女性的心血管风险。除了可估计 10 年的 ASCVD 风险(40~79 岁),对 10 年 ASCVD 风险不高的人(20~59 岁)还可估计终生风险。然而,相同风险因素组合可能导致特殊群体(如具

有独特 ASCVD 风险因素的年轻人)的风险评估不准确。新的风险评估指南采用 ASCVD 风险 $\geq 7.5\%$ 表明“高风险”状态,2013 ACC/AHA 胆固醇指南选择 10 年 ASCVD 风险 $\geq 7.5\%$ 作为他汀类药物的治疗阈值,这些问题可能导致他汀类药物的过度使用。

2 欧洲心血管疾病发病风险评估方法的发展

2003 年,为了开发适用于欧洲临床实践的心血管疾病风险评分系统,Conroy 等^[16]结合 12 个欧洲队列,共 205 178 例(女 88 080 例,男 117 098 例)受试者的资料,开发系统性冠状动脉风险评估模型(systematic coronary risk evaluation,SCORE),根据 TC 和 TC/HDL-C 比值分别形成 2 个预测模型。尽管非致死性心血管疾病事件是社会保健系统的主要经济负担,但 SCORE 制定过程中考虑到非致死性心血管疾病事件数据缺乏,且相关研究中非致死性心血管疾病事件定义不一致,故以致死性心血管疾病作为终点事件。

2007 年欧洲心脏病学会(ESC)关于心血管疾病预防的第四次联合会,发布欧洲心血管疾病预防临床实践指南^[17],认为已知心血管疾病、2 型糖尿病或 1 型糖尿病伴靶器官损害、慢性肾病和危险因素水平极高的个体,已经处于极高或高风险组,需积极控制所有危险因素;对于其他人群推荐 SCORE 评估,因为其基于大型、前瞻性的欧洲队列数据。此后,通过对多种风险评估系统进行分析发现,当应用在与推导人群条件相似的人群时,风险评估模型的准确性较高。因此,2011 年 ESC 血脂异常管理指南仍推荐 SCORE 评估,认为总体心血管疾病风险约为 SCORE 计算的致死性心血管疾病风险的 3 倍^[18]。根据心血管疾病风险及 LDL-C 水平,给予不同的干预措施。研究表明,FRS 显著高估英国受试者冠心病绝对风险,2007 年英国开发了更适合英国人群的心血管风险评分(QRISK)^[19],包括年龄、性别、收缩压、吸烟、TC/HDL-C 比值、BMI、心血管疾病家族史、降压药物治疗及社会剥夺等危险因素,可评估 10 年心血管疾病风险。2008 年,Hippisley-Cox 等^[20]将上述风险评分进一步改进,纳入种族、心房颤动、慢性肾病、类风湿性关节炎等高风险因素,开发了 QRISK2 风险评分。英国国家健康与保健机构研究所建议根据 QRISK2 计算的 ASCVD 10 年风险 $\geq 10\%$ 者,给予阿托伐他汀 20 mg/d 作为一级预防^[21]。

3 世界卫生组织/国际高血压协会 (WHO/ISH) 心血管疾病风险评估相关研究

2007 年 WHO/ISH《心血管疾病预防指南》^[22] 中关于心血管疾病风险评估和管理的指导意见, 针对具有心血管疾病危险因素但尚无明确临床症状者, 对流行病学数据进行统计建模, 提出分别适用于 WHO 14 个流行病学亚区的风险预测图表, 根据性别、年龄、收缩压、TC、吸烟和糖尿病 6 项心血管疾病危险因素预测 10 年致死性和非致死性心血管事件(心肌梗死或卒中)风险, 依据风险水平给予具体的干预措施。这是第一个能够在全世界范围使用的心血管疾病风险预测工具, 对筛查高危人群, 合理配置卫生保健资源起了重要的作用。WHO 先后将该指南以 6 种语言出版, 方便卫生工作者使用。2008 年发表的中文版《心血管疾病预防: 心血管风险评估和管理袖珍指南》对我国心血管风险评估的发展有很好的借鉴和促进作用。

4 中国心血管疾病发病风险评估方法的发展

为探讨中国人群心血管疾病危险因素与发病的关系, 建立心血管疾病发病危险预测模型, 中国多省市队列研究 (China multi-provincial cohort study, CMCS) 采用前瞻性队列研究, 对 1992 年建立的 11 个省市 35~64 岁队列人群共 31 728 例的基线危险因素水平和 1992—2002 年发生的心血管病事件(包括急性冠心病事件和急性脑卒中事件)进行分析, 建立了危险因素与缺血性心血管病 (ischemic cardiovascular disease, ICVD) 事件的 Cox 比例风险模型^[23]。同时将 Framingham 模型应用于 11 个省市队列^[24], 发现其高估了我国人群冠心病的发病危险。ICVD 风险评估模型的建立为评价人群心血管疾病负担以及如何合理分配和使用卫生资源提供了科学依据。

2003 年, 由中国医学科学院阜外心血管病医院心血管病研究所牵头的国家“十五”攻关“冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案研究”课题组, 结合我国脑卒中发病率高的特点, 根据中美心肺血管疾病流行病学合作研究中国人群队列资料(共 9 903 例、35~59 岁、平均随访 15.1 年), 采用 Cox 比例风险模型拟合最优预测模型, 校正危险因素长期变化的影响, 纳入年龄、性别、收缩压、总胆固醇、BMI、吸烟及糖尿病 7 个危险因素, 开发了适合我国人群的 10 年 ICVD 发病风险评估工具^[25]。同时将校正的 Framingham 模型和该课题开发的评估工具

应用于 1993—1994 年建立的中国心血管流行病学多中心协作研究队列的 17 329 例受试者, 结果前者显著高估了该人群的冠心病风险, 并低估了 ICVD 风险; 而后者可以更好地评估该人群 ICVD 的风险^[26]。

2011 年《中国心血管病预防指南》^[27] 根据我国 2 项大型队列研究 (CMCS^[23] 和中美心肺血管疾病流行病学合作研究中国人群队列^[25]) 建立的中国人 ICVD 总体危险评估工具提出了“国人 ICVD 10 年发病危险评估方案”及 3 种工具[评分表法、(网络)直接计算法、发病危险彩图法]。“国人缺血性心血管病 10 年发病危险评估方案”是迄今为止基于中国人群研究数据最大、最新的评估方案, 提出后被广泛应用, 对筛查高危人群, 做好心血管病的防治工作有重要的指导意义。

5 小结

综上所述, 关于心血管疾病风险评估, 国内外先后发布了多种评估工具, 然而, 当应用于推导队列外的其他种族人群时, 各评估工具的准确性均有待提高。基于 Framingham 心脏研究的评估工具最具代表性, 应用范围最广, 但其高估了中国人群冠心病发病危险^[24, 26]。2007 年 WHO/ISH 风险预测图及“国人 ICVD 10 年发病危险评估方案”等基于中国人群队列的评估工具可较准确的评估中国人群 ICVD 风险^[26]。2013 年 ACC/AHA 提出的新的评估工具及依据欧洲队列数据得出的评估工具是否适合中国人群尚有待进一步验证。

各风险评估工具均不同程度地存在数据库陈旧及人群覆盖面小的问题, 且心血管疾病危险因素多样, 发病机制复杂, 颈动脉内中膜厚度、踝臂指数、同型半胱氨酸、胰岛素抵抗、缺少锻炼等都可能对心血管疾病风险有一定的预测价值, 缺乏传统危险因素之外危险因素的研究可能导致结果的准确性受到质疑。国内学者应继续进行高质量的大型前瞻性队列研究, 不断更新现有风险评估系统以提高其准确性, 找到更适合中国人、更加个体化的风险评估方法。通过心血管疾病风险筛查和评估有助于促进一级预防, 减少发病率和病死率, 提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》概要 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7): 617-622.
- [2] Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham [J]. J

- Chronic Dis, 1967, 20(7): 511-524.
- [3] Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals [J]. *Circulation*, 1991, 83(1): 356-362.
- [4] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories [J]. *Circulation*, 1998, 97(18): 1837-1847.
- [5] Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [6] Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women; the reynolds risk score [J]. *JAMA*, 2007, 297(6): 611-619.
- [7] Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction; the reynolds risk score for men [J]. *Circulation*, 2008, 118(22): 2243-2251.
- [8] DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(4): 266-275.
- [9] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care; the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 743-753.
- [10] Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the framingham and reynolds risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative [J]. *Circulation*, 2012, 125(14): 1748-1756, S1-S11.
- [11] Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2935-2959.
- [12] Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The cardiovascular health study; design and rationale [J]. *Ann Epidemiol*, 1991, 1(3): 263-276.
- [13] Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA; study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects [J]. *J Clin Epidemiol*, 1988, 41(11): 1105-1116.
- [14] The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study; design and objectives. The ARIC investigators [J]. *Am J Epidemiol*, 1989, 129(4): 687-702.
- [15] Amin NP, Martin SS, Blaha MJ, et al. Headed in the right direction but at risk for miscalculation; a critical appraisal of the 2013 ACC/AHA risk assessment guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2789-2794.
- [16] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe; the SCORE project [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(11): 987-1003.
- [17] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; full text. Fourth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14 (Suppl 2): S1-113.
- [18] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769-1818.
- [19] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study [J]. *BMJ*, 2007, 335(7611): 136.
- [20] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales; prospective derivation and validation of QRISK2 [J]. *BMJ*, 2008, 336(7659): 1475-1482.
- [21] National Institute for Health and care Excellence. Cardiovascular disease; risk assessment and reduction, including lipid modification [DB/OL]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181,2016-07>.
- [22] World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk [M]. WHO Press, 2007.
- [23] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35~64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12): 902-908.
- [24] Liu J, Hong Y, 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.
- [25] 国家“十五”攻关“冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案的研究”课题组. 国人缺血性心血管病发病危险的评估方法及简易评估工具的开发研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12): 893-901.
- [26] Wu Y, Liu X, 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.
- [27] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(1): 3-22.

(收稿:2016-07-07 修回:2016-07-22)

(本文编辑:丁媛媛)