

学校代码: 10023

学 号: B2010002028

博 士 学 位 论 文

人群冠状动脉钙化研究

所 院 : 协和医学院

姓 名 : 曹慧丽

指导教师: 吕 滨

导师小组: 蒋世良、赵世华、徐仲英、郑宏

学科专业: 影像医学与核医学

研究方向: 心血管 CT

完成日期: 2013 年 5 月 8 日



目 录

前 言	3
中英文缩略词表	6
中文摘要	7
英文摘要	11
正文	
第一部分 北京社区人群代谢综合征与冠状动脉钙化的相关性研究 ..	15
第二部分 北京社区人群尿酸与冠状动脉钙化的相关性研究	30
第三部分 北京社区人群冠状动脉钙化进展及危险因素分析	42
第四部分 北京与广州社区人群冠状动脉钙化比较	58
研究总结	70
综述	
冠状动脉钙化的种族特异性	72
个人简介	82
致谢	85

前 言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病),其发病率逐年攀升,严重威胁人类健康并造成严重的社会及经济负担。冠心病防治的当务之急是尽早寻找并采取一种有效手段,检测早期或临床前期病变,并积极干预,防治兼备,预防为主。

冠状动脉粥样硬化的演变是一个缓慢的过程,在出现临床事件(急性心肌梗死或心源性猝死等)之前冠状动脉血管壁经历内膜损伤、脂质沉积、内膜增厚、斑块形成、斑块破裂等一系列病变过程。很多患者临床终点事件发生前无明显症状,而是由于心肌梗死或心源性猝死才首次发现冠心病。对具有冠心病发病风险的患者进行早期筛查有助于早期发现、早期干预治疗,做好冠心病的一级预防,将冠心病诊断及治疗关口提前,从而降低其发病率及病死率。尽管过去几十年里国内外在冠心病的一级预防上进行了大量的工作,取得了一些进展,然而我们仍然任重道远。

冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)是冠状动脉粥样硬化病变进程的一部分, CAC 最早可于 10 岁以后紧随脂质条纹形成出现。CAC 是冠状动脉粥样硬化的一个标志,能反映冠状动脉粥样硬化的整体负荷和患者水平的易损性。临床广泛应用的预期未来心血管事件的危险分层评价方法如 Framingham 风险评分(Framingham Risk Score, FRS)对人群进行危险分层,有效识别低危及高危患者,制定相应干预措施,但其对于中危人群的评价却存在局限性,且 FRS 风险评分预测未来心血管事件的能力有限,仅能预测未来风险心血管事件的 60-70%,因此,有必要通过更恰当、更有针对性的预测手段来准确进行风险评估以降低心血管事件的发生。多项研究表明 CT 冠状动脉钙化扫描、颈动脉超声检查或其他亚临床动脉粥样硬化测量方法可以改良传统的风险评估方案。冠状动脉钙化积分在 Framingham 风险评分或其他传统风险评分方法基础上能进一步增加无症状人群的未来心血管事件的预测能力,从而建议在传统风险评分基础上加 CAC 等,对人群,特别是 FRS 分层中危人群进行更准确的风险分层。Nasir 等研究显示 FRS 中度危险伴 CAC>300 者心源性死亡或心肌梗死的年发生率为 2.8%(大致等同于 10 年发生率 28%),应被视为高危。

早在 20 世纪 80 年代,EBCT 就开始应用于 CAC 的检测。随着 MDCT 的出现,利用 MDCT 检测 CAC 也已经得到普及。CT 检测冠状动脉钙化方便、快捷,可以进行定位、定性及定量分析,尤其适用于大样本的人群筛查及流行病学研究。国外有关人群冠状动脉人群分布及其意义的研究正在进行,美国多种族动脉粥样硬化研究(Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, MESA)等的研究结果证实人群冠状动脉钙化分布,传统危险因素对冠状动脉钙化的影响及冠状动脉钙化对未来事件的意

义等方面存在种族差异。我国未来 20 年冠心病发病增加 50%，其高发病率及病死率降低人群生活质量，也给社会造成沉重经济负担。目前我国人群冠状动脉钙化的分布、心血管危险因素对 CAC 的影响及 CAC 对未来事件的意义等方面尚缺乏相关流行病学资料，均有待进一步研究证实。据此，我们设计了我国自然人群冠状动脉钙化研究，以期能为我国人群动脉粥样硬化的发生、发展及预后提供询证医学证据。

本研究是我国第一个专门针对冠状动脉粥样硬化斑块的人群研究——冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排 CT 研究 (SPRECA-MDCT) (国家“十一五”科技支撑计划) 的子课题之一。利用 MDCT 在冠状动脉钙化检测方面的优势，本研究通过针对社区大样本人群 CAC 的流行病学检测，主要研究内容包括以下四部分内容：

1. 北京社区人群代谢综合征与冠状动脉钙化的相关性研究

随着超重及肥胖人群的日益增加，与之相关的代谢综合征发病率及患病率升高，代谢综合征对人群冠状动脉粥样硬化的意义尚不明确，本研究探讨北京社区人群代谢综合征及其相关危险因素对冠状动脉钙化的影响。入选北京社区 35-74 岁自然人群，描述该人群代谢综合征危险因素及冠状动脉钙化分布，结果显示男性及女性各年龄段代谢综合征患者冠状动脉钙化率及钙化程度均高于非代谢综合征人群，代谢综合征及其相关危险因素如血压升高、血糖升高、吸烟、超重增加人群冠状动脉钙化风险。

2. 北京社区人群尿酸与冠状动脉钙化的相关性研究

人们生活水平提高，饮食结构改变，高尿酸血症发病率、患病率逐年增高，尿酸是否冠状动脉粥样硬化的独立危险因素尚存在争议，尤其对于人群冠状动脉粥样硬化的意义尚不明确。本研究分析北京社区自然人群尿酸水平对冠状动脉钙化的影响，结果显示随着尿酸水平升高，冠状动脉钙化率及钙化程度增高，但在校正多种传统危险因素后尿酸并不独立增加冠状动脉钙化的风险，尿酸并非人群冠状动脉钙化的独立危险因素。

3. 北京社区自然人群冠状动脉钙化进展及危险因素分析

冠状动脉钙化程度反映动脉粥样硬化斑块负荷，冠状动脉钙化进展反映各危险因素随暴露时间所致的动脉粥样硬化斑块负荷动态变化，冠状动脉钙化进展增加未来心血管事件的风险。本文通过对北京社区 35-74 岁自然人群冠状动脉钙化随访，描述该人群冠状动脉钙化进展及其分布，分析传统心血管危险因素对钙化进展的影响，探讨影响钙化进展的危险因素。随访结果显示北京社区 35-74 岁自然人群随访 2.4 年，以随访总钙化积分 (CACSFU) 的平方根与基线总钙化积分 (CACSBL) 的平方根之差大于 2.5 为钙化进展指标，该人群 26% 发生冠状动脉钙化进展，男性、增龄、高血压、糖尿病、吸烟等均为冠状动脉钙化进展的独立危险因素。

4. 北京及广州人群冠状动脉钙化比较

流行病学调查研究显示我国北方人群冠心病发病率明显高于南方，本文探讨冠心病的亚临床阶段冠状动脉粥样硬化负荷是否也存在类似南北差异。入选北京社区及广州社区自然人群，比较南北方人群冠状动脉钙化分布，结果显示北京人群冠状动脉钙化负荷高于广州人群，且这种差异主要存在于两地男性之间。北京及广州人群冠状动脉钙化均随年龄增长，年龄作为冠状动脉钙化的主要危险因素可能对北京及广州人群的影响存在差异。

本研究描述了我国人群冠状动脉钙化及钙化进展的流行病学分布及传统危险因素对冠状动脉钙化及其进展的影响，初步探讨我国人群冠状动脉钙化的南北差异，建立了较大样本量的人群亚临床动脉粥样硬化数据库，为进一步随访我国人群亚临床动脉粥样硬化的自然病程奠定基础，有助于进一步探讨冠状动脉钙化及其进展对未来心血管事件的意义，从而有助于更准确对人群进行短期及长期心血管事件危险分层，为制定相应一级预防或二级预防策略提供依据，降低人群冠心病的发病率及致残率、致死率，减轻心血管病造成的沉重社会及经济负担。

缩略词及中英文对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
64-MDCT	64 multi-detector computed tomography	64 排 CT
MS	Metabolic syndrome	代谢综合征
CAC	Coronary Artery Calcification	冠状动脉钙化
CACS	Coronary Artery Calcium Score	冠状动脉钙化积分
CHD	Coronary Heart Disease	冠心病
LAD	Left Anterior Descending	前降支
LCX	Left Circumflex	回旋支
LM	Left Main	左主干
RCA	Right Coronary Artery	右冠状动脉
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	多种族动脉粥样硬化研究
FRS	Framingham Risk Score	危险因素
TC	Total cholesterol	总胆固醇
TG	Triglyceride	甘油三酯
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein	高敏 C 反应蛋白
OR	Odds ratio	比值比
HR	Hazard ratio	风险比
AU	Agatston Unit	Agatston 单位

中文摘要

第一部分

北京社区人群代谢综合征与冠状动脉钙化的相关性研究

目的 描述北京社区人群代谢综合征及其相关危险因素患病率，冠状动脉钙化分布，探讨代谢综合征及其危险因素组分对冠状动脉钙化的影响。

方法 2008年4月至2010年1月典型抽样北京市石景山区首钢社区及西山机械厂社区男35-74岁，女40-74岁社区居民，符合入选标准者2438例，2136例应答(应答率87.6%)完成心血管危险因素问卷调查、人体学指标测量及血生化检测，1647例行冠状动脉钙化扫描并计算冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS, Agatston 积分)。

结果 1647例居民中平均年龄53.5岁，男性819例，冠状动脉钙化率34%，代谢综合征患病率34.7%，最常见代谢综合征危险因素为腹型肥胖(女68.4%，男52%)及血压升高(女54.6%，男60.6%)。65岁以下男性及女性代谢综合征组冠状动脉钙化率及钙化积分均高于非代谢综合征组(p 均 < 0.05)，65岁以上人群代谢综合征组冠状动脉钙化负荷则无明显增高(男性 nonMS vs. MS 为80.3% vs. 58.6%, $p=0.027$ ；女性 nonMS vs. MS 65.4% vs. 71%, $p=0.524$)。随着代谢综合征危险因素个数的增加冠状动脉钙化的风险依次增加，校正性别年龄后2个(OR 1.49, 95%CI [1.01-2.20])，3个(OR 1.68, 95%CI [1.12-2.52])， ≥ 4 个(OR 2.59, 95%CI [1.68-3.99])代谢综合征危险因素均明显增加冠状动脉钙化风险。校正性别年龄后的 logistic 回归分析血压升高(OR 1.88, 95%CI [1.48-2.39])，血糖升高(OR 1.32, 95%CI [1.01-1.74])，甘油三酯升高(OR 1.33, 95%CI [1.05-1.68])，超重(OR 1.31, 95%CI [1.04-1.65])均为冠状动脉钙化的危险因素(p 均 < 0.05)。

结论 65岁以下北京社区人群代谢综合征增加冠状动脉钙化风险，65岁以上老年人代谢综合征对冠状动脉钙化的影响可能较中年人减小。随着代谢综合征危险因素个数增加冠状动脉钙化风险增加，冠状动脉钙化不仅与危险因素个数有关，还与危险因素种类相关，血压升高，甘油三酯升高，血糖升高，超重均为冠状动脉钙化的危险因素。

关键词 社区人群；代谢综合征；冠状动脉钙化

第二部分

北京社区人群尿酸与冠状动脉钙化的相关性研究

目的 探讨社区人群血尿酸对冠状动脉钙化的影响。

方法 2009年12月至2010年1月典型抽样北京市石景山区西山社区男35-74岁，女40-74岁社区居民，符合入选标准者1438例，1256例应答，应答率87.3%。2012年4月至6月对1256例进行随访，163例失访(失访率13%)，随访1093例，其中903例行冠状动脉钙化扫描，计算冠状动脉钙化积分(Agatzon 积分)。

结果 903例居民平均年龄60.30岁，男性47.7%(431例)，平均血尿酸水平为 $314.27 \pm 91.52 \mu\text{mol/L}$ ，冠状动脉钙化率47.2%(426例)。尿酸水平位于第1四分位数(1 Quartile)，第2至3四分位数(2-3 Quartile)，第4四分位数(4 Quartile)人群冠状动脉钙化率分别为37.2%，45.5%，60.6% ($p < 0.001$)，冠状动脉钙化积分分别为 $109.7 \pm 333.1 \text{AU}$ ， $133.9 \pm 356.9 \text{AU}$ ， $200.8 \pm 459.4 \text{AU}$ ($p < 0.001$)。单因素logistic回归分析显示随尿酸升高冠状动脉钙化风险增加($\text{OR}_{2-3\text{Quartile}} 1.41$ ，95%CI 1.02-1.95， $p=0.040$ ； $\text{OR}_{4\text{Quartile}} 2.60$ ，95%CI 1.78-3.80， $p < 0.001$)，纳入已知危险因素的多因素logistic回归分析尿酸对冠状动脉钙化的风险消失($\text{OR}_{2-3\text{quarter}} 0.92$ ，95%CI 0.60-1.43， $p=0.713$ ； $\text{OR}_{4\text{quarter}} 1.38$ ，95%CI 0.80-2.39， $p=0.247$)。年龄($\text{OR}=1.11$ ，95%CI 1.09-1.14)，男性($\text{OR}=3.01$ ，95%CI 1.74-5.19)，血肌酐($\text{OR}1.01$ ，95%CI 1.00-1.03)，收缩压($\text{OR} 1.03$ ，95%CI 1.01-1.04)，血糖($\text{OR} 1.02$ ，95%CI 1.01-1.03)，总胆固醇($\text{OR} 1.01$ ，95%CI 1.00-1.01)，吸烟($\text{OR} 1.83$ ，95%CI 1.14-2.93)为冠状动脉钙化独立危险因素。

结论 北京社区人群冠状动脉钙化率及钙化程度随尿酸水平升高而增加，但血尿酸并不独立增加冠状动脉钙化的风险。

关键词 社区人群；尿酸；冠状动脉钙化

第三部分

北京社区人群冠状动脉钙化进展及危险因素分析

目的 描述北京社区自然人群冠状动脉钙化进展和变化，分析心血管危险因素对冠状动脉钙化进展的影响。

方法 2008 年 4 月至 2010 年 1 月典型抽样北京市石景山区西山社区男 35-74 岁，女 40-74 岁社区居民，符合入选标准者 1438 例，1256 例应答心血管危险因素问卷调查、人体学指标测量及血生化检查，应答率 87.3%。945 例接受第一次(基线)冠状动脉钙化扫描。2012 年 4 月至 6 月对 1256 例进行随访，163 例失访(失访率 13%)，随访 1093 例，其中 903 例行冠状动脉钙化扫描，计算冠状动脉钙化积分(Agatston 积分)，最终 814 例完成两次冠状动脉钙化扫描。

结果 814 例平均随访 2.4 年，冠状动脉钙化进展率 26.2% (男性 34.3%，女性 18.2%， $p<0.001$)。35-44，45-54，55-64， ≥ 65 岁各年龄段钙化进展率分别为：男性 25.0%，30.9%，40.4%和 40.7%；女性 0%，7.2%，19.8%和 44.3%；年钙化积分进展分别为：男性 4.9 ± 12.7 AU， 22.6 ± 80.6 AU， 23.3 ± 47.2 AU 和 50.2 ± 83.4 AU；女性 0.2 ± 0.6 AU， 2.8 ± 19.6 AU， 2.4 ± 47.6 AU 和 37.9 ± 99.6 AU。65 岁以下男性钙化进展率及年钙化积分进展程度均高于同年龄段女性(P 均 <0.05)，65 岁以上男女钙化进展无明显差异($P>0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示，年龄($HR=1.06$ ，95%CI [1.04-1.07])，男性($HR=1.57$ ，95%CI [1.08-2.30])，糖尿病($HR=1.98$ ，95%CI [1.16-3.39])，高血压($HR=1.27$ ，95%CI [1.10-2.01])，吸烟($HR=1.71$ ，95%CI [1.19-2.45])为冠状动脉钙化进展的独立危险因素。

结论 北京社区人群冠状动脉钙化进展速度随年龄增加呈增快趋势，男性钙化进展速度和程度高于女性，但老年患者(65 岁以上)性别间差异减小，男性、高龄、高血压、糖尿病及吸烟均为冠状动脉钙化进展的危险因素。

关键词 社区人群；心脏 CT；冠状动脉钙化进展；危险因素

第四部分

北京与广州社区人群冠状动脉钙化比较

目的 比较北京及广州市社区居民冠状动脉钙化率及钙化程度的差异。

方法 分别纳入 45-74 岁,无冠心病病史的北京市石景山区居民 245 例及广州市番禺区居民 180 例,行危险因素问卷调查及人体学指标测量,冠状动脉钙化扫描。比较北京及广州人群冠状动脉钙化率及其程度分布。

结果 北京人群总体冠状动脉钙化率(37.6% vs.26.1%)及钙化阳性者钙化积分(中位数 53.5AU vs. 20AU) 明显高于广州人群 (p 均 <0.05)。进一步分析北京男性钙化率(48.1% vs. 32.4%)及钙化积分(中位数 77 AU vs.20.5AU) 均高于广州男性(p 均 <0.05),北京及广州女性钙化率(25.4% vs.17.3%)及钙化积分(中位数 35 AU vs. 17AU) 则无明显差异(p 均 >0.05)。北京及广州人群钙化率及钙化阳性者钙化积分(LN(CACS))均随年龄呈上升趋势,各年龄段北京人群均高于广州人群,广州女性钙化随年龄增长趋势高于北京女性,两地女性差异随年龄增长逐渐减小。

结论 北京人群冠状动脉粥样硬化负荷高于广州人群,这种差异主要是两地男性间差异引起。南方及北方人群冠状动脉钙化均随年龄增加,年龄对广州女性冠状动脉钙化的影响较北京女性大。

关键词 社区人群; 心脏 CT; 冠状动脉钙化

Abstract

Part 1

Metabolic Syndrome on Coronary Artery Calcium

——A Community-based Study in Beijing

Objectives To describe the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its related risk factors , the distribution of coronary artery calcification (CAC) in a community-based natural population of Beijing, and analyze the influence of MS on CAC.

Methods From April 2008 to January 2010, shougang and xishan machinery factory community were selected by typical sampling. Two thousand and 438 residents, aged 35-74 years for male and 40-74 years for female, met the inclusion criteria. Two thousand and 136 subjects (87.6%) answered the cardiovascular risk factor survey by questionnaires, anthropometric measurement, and blood biochemical tests. 1647 subjects underwent 64-MDCT coronary calcium scans, coronary artery calcium score (CACS, Agatston scoring) were measured .

Results The mean age for the 1647 subjects was 53.5 years, male 819, the prevalence of CAC were 33.9%. The prevalence of MS was 34.7%, abdominal obesity (Female 68.4%; male 52%) and elevated blood pressure (Female 54.6%; male 60.6%) were the most common risk factors. The prevalence and amount of CAC in those younger than 65 years was higher in MS as compared to those without MS in both males and females (all $p < 0.05$), whereas, the CAC burden did not increase significantly in those older than 65 years ((male: nonMS 80.3% vs. MS 58.6%, $p=0.027$; female: nonMS 65.4% vs. MS 71%, $p=0.524$). The risk of CAC increases with increasing number of risk factors, after sex and age were adjusted, odds ratio (OR) for predicting positive CAC for subjects with 2, 3 and ≥ 4 risk factors were 1.49 (95%CI 1.01-2.20), 1.68 (95%CI 1.12-2.52), 2.59 (95%CI 1.68-3.99) respectively (all $p < 0.05$). Elevated blood pressure, hyperglycemia, hypertriglyceridemia and overweight increased the risk of CAC, yielding the adjusted OR of 1.88 (95%CI 1.48-2.39), 1.32 (95%CI 1.01-1.74), 1.33 (95%CI 1.05-1.68) and 1.31 (95%CI 1.04-1.65) respectively (all $p < 0.05$).

Conclusions In the Beijing community-based natural population, MS increase the risk of CAC in those younger than 65 years, and the risk of metabolic syndrome might diminish for those older than 65 years. The risk of CAC increases with increasing number of risk factors. Not only the number, also the variety of risk factor for MS is correlated with the risk of CAC. Elevated blood pressure, hyperglycemia, hypertriglyceridemia and overweight increase the risk of CAC.

Key words Community-based population; Metabolic syndrome; Coronary artery calcium

Part 2

Uric Acid on Coronary Artery Calcium

——A Community-based Study in Beijing

Objectives To investigate the influence of uric acid on coronary artery calcium (CAC) in community-based population.

Methods From December 2009 to January 2010, xishan community was selected by typical sampling. 1438 residents, aged 35-74 years for male and 40-74 years for female, were met the inclusion criteria. 1256 subjects answered (answer rate 87.3%). From April to June 2012, all the 1256 residents were followed up for cardiovascular risk factor survey, anthropometric measurement, blood biochemical tests. 163 subjects were lost to follow-up (13%). 1093 subjects answered, 903 subjects accepted 64 multi-detector computed tomography (64-MDCT) coronary calcium scans, coronary artery calcium score (CACS, Agatston scoring) were measured.

Results The mean age for the 903 subjects was 60.30 years, male 47.7%(431), the mean of uric acid level was $314.27 \pm 91.52 \mu\text{mol/L}$, the prevalence of CAC were 47.2%. For 1 quartile, 2-3 quartile and 4 quartile of uric acid level, the prevalence of coronary artery calcium were 37.2%, 45.5%, 60.6% ($P < 0.001$), coronary artery calcium scores were $109.7 \pm 333.1 \text{ AU}$, $133.9 \pm 356.9 \text{ AU}$, $200.8 \pm 459.4 \text{ AU}$ ($P < 0.001$). Univariate logistic regression analysis showed that with the increasing of uric acid, the prevalence of coronary artery calcium increased [$\text{OR}_{2-3\text{quartile}}$ 1.41, 95%CI (1.02-1.95), $p = 0.040$; $\text{OR}_{4\text{quartile}}$ 2.60, 95%CI (1.78-3.80), $p < 0.001$], however, the relationship between uric acid and coronary artery calcium disappeared in multivariate logistic regression analysis [$\text{OR}_{2-3\text{quartile}}$ 0.92, 95% CI (0.60-1.43), $p = 0.713$; $\text{OR}_{4\text{quartile}}$ 1.38, 95% CI [0.80-2.39], $p = 0.247$]. Increasing age ($\text{OR} 1.11$, 95%CI [1.09-1.14]), male ($\text{OR} 3.01$, 95%CI [1.74-5.19]), creatinine ($\text{OR} 1.01$, 95%CI [1.00-1.03]), systolic blood pressure ($\text{OR} 1.03$, 95%CI [1.01-1.04]), fast glucose ($\text{OR} 1.02$, 95%CI [1.01-1.03]), total cholesterol ($\text{OR} 1.01$, 95%CI [1.00-1.01]), smoking ($\text{OR} 1.83$, 95%CI [1.14-2.93]) were independence risk factors for coronary artery calcium.

Conclusions Uric acid is not an independence risk factor for coronary artery calcium, although the prevalence and extent of coronary artery calcium increased with the increasing of uric acid.

Keywords Community-based population; Uric acid; Coronary artery calcium

Part 3

Coronary Artery Calcium Progression and Its Risk Factors

——A Community-based Study in Beijing

Objectives To describe the progression of coronary artery calcification (CAC) in a community-based population of Beijing, and analyze the influence of cardiovascular risk factors on the progression of CAC.

Methods From December 2009 to January 2010, xishan machinery factory community was selected by typical sampling. 1438 residents, aged 35-74 years for male and 40-74 years for female, were met the inclusion criteria. 1256 subjects answered (answer rate 87.3%) cardiovascular risk factor survey, anthropometric measurements, blood biochemical tests. 945 subjects of them accepted 64-MDCT coronary calcium scans. From April to June 2012, all the 1256 residents were followed up for cardiovascular risk factor survey, anthropometric measurement, blood biochemical tests. 163 subjects were lost to follow-up (13%). 1093 subjects answered, 903 subjects accepted 64 64-MDCT coronary calcium scans, coronary artery calcium score (CACS, Agatston scoring) were measured. 814 subjects had undergone the baseline and follow-up CT calcium scan.

Results The mean of follow-up time was 2.4 years for the 814 subjects. The mean progression rate of CAC was 26.2% (men 34.3% versus women 18.2%, $p < 0.001$). In the age subgroups of 35-44, 45-54, 55-64, >65 years, progression rate of CAC were 25%, 30.9%, 40.4% and 40.7% for man and 0%, 7.2%, 19.8% and 44.3% for woman, respectively (all $p < 0.001$). Annualized progression of CACS were 4.9 ± 12.7 AU, 22.6 ± 80.6 AU, 23.3 ± 47.2 AU and 50.2 ± 83.4 AU for man; 0.2 ± 0.6 AU, 2.8 ± 19.6 AU, 2.4 ± 47.6 AU and 37.9 ± 99.6 AU for woman, respectively (all $p < 0.001$). In the same age subgroup, progression rate of CAC and annualized progression of CACS in man were higher than woman (all $p < 0.05$), with the exception of those older than 65 years ($p > 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that age (HR1.06, 95%CI 1.04-1.07), male (HR1.57, 95%CI 1.08-2.30), diabetes (HR1.98, 95%CI 1.16-3.39), hypertension (HR1.27, 95%CI 1.10-2.01) and smoking (HR1.71, 95%CI 1.19-2.45) independently increase the risk of CAC progression.

Conclusions Progression of CAC increased with age in Beijing community-base natural population. It was faster and severer in man than woman, but the differences were decreased in subgroup of older than 65 years. Male, age, hypertension, diabetes and smoking were independent predictors of CAC progression.

Keywords Community-based population; Coronary artery calcium progression; Risk factor

Part 4

Comparison of Coronary Artery Calcium in Community-base Population of Beijing and Guangzhou

Objectives To compare the prevalence, amount of coronary artery calcium (CAC) in community-base population of Beijing and Guangzhou.

Methods Two hundred and forty five residents from Beijing and 180 from Guangzhou were enrolled, aged from 45 to 74 years and free of clinical cardiovascular disease, underwent cardiac risk factor survey by questionnaire ,anthropometric measurement and coronary calcium computed tomography (CT) scanning. We determined and compared the prevalence and amount of CAC.

Results The Beijing participants had a CAC prevalence of 37.6%, and a median of coronary artery calcium score (CACS) 53.5AU in those with positive CACS, higher than 26.1% and 20AU of the Guangzhou participants (all $p<0.05$), further analysis showed that CAC prevalence of 48.1%, and median of CACS 77 AU higher in the Beijing men than 32.4% and 20.5AU in the Guangzhou man (all $p<0.05$), whereas, there was no difference between the Beijing women 25.4% , 35 AU and 17.3% and 25.4AU in the Guangzhou women (all $p>0.05$).

Conclusions The burden of atherosclerosis for the Beijing community-based population is higher than the Guangzhou community-based population, this is especially pronounced for Beijing man. The CAC increases with the increasing of age in both Beijing and Guangzhou population, age has a stronger association with CAC in the Beijing women than in the Guangzhou women.

Keywords Community-based population; Cardiac Computed Tomography (CT); Coronary Artery Calcium

第一部分

北京社区人群代谢综合征与冠状动脉钙化的相关性研究

背景

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是多种代谢成分异常聚集的一种病理状态,是导致心血管疾病及糖尿病的一组复杂的代谢症候群,主要包括肥胖(尤其是腹型肥胖)、胰岛素抵抗及糖耐量异常、血压升高、血脂升高[1]。亚洲国际协作研究(Inter-Asia) 2000 年-2001 年中国心血管健康多中心合作研究显示,按照美国国家胆固醇教育计划(National Cholesterol Education Program, NCEP)的成人治疗专家组第三次报告(Adult treatment panel III, ATPIII)的定义,我国 35-74 岁的成年人中代谢综合征患者有 6400 万,占 13.7%,该年龄段 38% 的男性及 33% 的女性有一种及以上代谢综合征危险因素组分[2]。代谢综合征增加未来心血管事件风险[3, 4],中国一项纳入 30378 例 35-64 岁非心血管疾病患者的多中心前瞻性研究经 10 年随访结果显示,校正多种危险因素后,代谢综合征患者心血管疾病、冠心病、脑卒中患病率明显高于非代谢综合征人群[5]。根据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF) 标准,我国 35-74 岁的成年人中患有代谢综合征的人数上升至 7700 万(16.5%),北方居民患病率高于南方居民,城市居民高于农村居民[6]。代谢综合征已经成为我国的严重公共卫生问题。

冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)作为冠状动脉粥样硬化的病理过程,是观察动脉粥样硬化的敏感指标。多排螺旋 CT(multi-detector Computed Tomography, MDCT)所示的 CAC 不仅能反映冠状动脉粥样硬化的存在,冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)一定程度上也能反映冠状动脉粥样硬化病变范围及严重程度。冠状动脉钙化作为是冠状动脉粥样硬化的标志之一,是对冠状动脉粥样硬化负荷程度及范围的一种直接测量。Detrano 等对 6814 例美国多种族动脉粥样硬化(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA) 人群随访 3.8 年,观察其冠心病事件(心肌梗死、心源性死亡),结果显示冠状动脉钙化积分翻倍,随访期间冠心病事件增加 25%,且冠状动脉钙化积分增加对未来冠心病事件的预测能力独立于其他传统心血管病危险因素[7]。各危险因素对不同种族、地区人群动脉粥样硬化风险存在差异,且动脉粥样硬化负荷对不同人群未来心血管事件的影响也存在差异,有必要对我国人群动脉粥样硬化危险因素及动脉粥样硬化负荷对心血管事件的预测价值进行研究。对我国社区自然人群代谢综合征对冠状动脉钙化影响的研究有助于了解人群代谢综合征对亚临床动脉粥样硬化的影响及代谢综合征患者的危险分层,为代谢综合征的防治及早期干预治疗提供更多流行病学证据。

本文通过描述北京市社区自然人群代谢综合征及其相关危险因素分布,冠状动脉钙化分布,分析代谢综合征及其组分对冠状动脉钙化的影响。

材料与方法

1. 研究对象

2008 年 4 月至 2010 年 1 月与我院流行病研究室合作, 典型抽样北京市石景山区首钢社区及西山机械厂社区, 选择在该社区居住且具有当地户籍的 35-74 男性及 40-74 岁女性居民, 社区居委会协助通知所入选居民于指定日期在社区卫生服务站进行现场流行病学调查, 包括填写心血管危险因素问卷, 人体学指标测量及采集空腹静脉血。

首钢社区 1000 例符合入选标准, 862 例应答完成现场流行病学调查, 应答率 86.2%。排除首钢社区排除明确诊断冠心病 27 例, 脑卒中 21 例, 恶性肿瘤 6 例, 因工作忙、行动不便等原因拒绝行冠状动脉 CT 钙化扫描者 124 例(124 例平均年龄 41.2 ± 6.5 岁), 共 702 例完成冠状动脉钙化扫描。

西山机械厂社区 1438 例符合入选标准, 1256 例应答完成现场流行病学调查, 应答率 87.3%, 排除已明确诊断为冠心病者 39 例, 脑卒中 57 例, 恶性肿瘤 21 例, 因工作忙、行动不便等原因拒绝行冠状动脉 CT 钙化扫描 194 例, 共 945 例完成 CT 冠状动脉钙化扫描。

最终两社区共 1647 例完成流行病学调查、人体学指标测量、血生化检查及冠状动脉钙化扫描。所有研究对象均签署经课题伦理委员会批准的知情同意书。

冠状动脉钙化扫描排除标准为妊娠妇女; 确诊恶性肿瘤者; 身体健康状况差, 需要接受住院治疗者; 明确诊断冠心病(心绞痛、冠状动脉支架植入术后、冠状动脉搭桥术后); 持续性房颤; 起搏器植入术后或人工瓣膜置换术后, 以及拒绝签署知情同意书者。

本文对上述 1647 例社区居民进行分析, 描述该人群代谢综合征及其危险因素组分的性别年龄分布, 探讨代谢综合征及其危险因素对人群冠状动脉钙化的影响。

2. 研究方法

(1) 现场流行病学调查

流行病学调查: 由我院流行病学室统一培训的专业医务人员对研究对象采用标准化问卷调查, 调查内容包括高血压、高脂血症、糖尿病诊断及治疗情况、早发心血管病家族史、吸烟史、饮酒史及冠心病、脑卒中病史及诊断、治疗情况, 及其他相关疾病及手术史, 女性询问妊娠情况及月经史。询问是否同意行 CT 冠状动脉钙化扫描并预约 CT 检查时间。

人体学指标测量: 由经过培训并认证合格的调查员应用标准技术方法进行血压及身高、体重、腰围测量。血压测量: 每一位研究对象在至少休息 5 分钟后由统一培训专业人员采用标准汞柱式血压计测量[8]。研究对象取坐位, 测量右上臂血压(测量前半小时内避免吸烟、饮酒、饮用含有咖啡因的饮料以及剧烈运动), 共测量 3

次，每次间隔 30 秒，取 3 次血压[收缩压/舒张压：systolic blood pressure(SBP)/diastolic blood pressure(DBP)]测量的平均值为个体血压值。身高、体重、腰围测量：受检者脱去鞋帽、外衣(仅着内衣)进行测量，体重测量精确至 0.1 kg，腰围为平静呼吸状态脐上 1cm 水平的周长，腰围、身高测量精确至 0.5cm，测量两次，取两次平均值作为体重、身高、腰围值。

血液采集及保存：所有研究对象采血前确认空腹时间，空腹不足 12 小时者安排再次采血时间。由专业培训人员采集空腹静脉血 5ml 用于血生化指标检测。血样在检查中心做初步处理，然后运至我院的流行病中心实验室，-70℃ 保存备用。

(2) 血生化指标测定

总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)测定参加美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的血脂标准化计划。血糖(Glucose, GLU)严格按照国内临床检验中心相应质量控制要求进行测定，质控通过，出据检测报告。我院中心实验室采用全自动生化分析仪 (Beckman DX 800, Beckman-coulter, USA)统一检测空腹血糖(葡萄糖氧化酶法)，总胆固醇(GPO-PAP 法)，甘油三酯(GPO-PAP 法)，高密度脂蛋白(选择性可溶化法)，低密度脂蛋白(LDL, 选择性可溶化法)。

(3) CT 冠状动脉钙化扫描

扫描前准备：所有同意行 CT 冠状动脉钙化扫描者检查前静坐 20 分钟，确认研究对象并签署 CT 冠状动脉钙化扫描知情同意书。专业人员向研究对象讲解接受检查注意事项并训练憋气，由我院 CT 室专业技术人员行钙化扫描。

扫描方案：应用美国通用电气(General Electric, GE)公司 64 排螺旋 CT(MDCT, Light speed VCT; General Electric medical system, Milwaukee, Wis)。采用前瞻性心电门控技术，扫描参数：管电压 120 kV，管电流 200 mAs，准直器宽度 0.625 mm，机架旋转时间 350 ms/周，DFOV/SFOV 为 50 cm/25 cm，矩阵 512×512，层厚 2.5 mm，扫描范围为气管隆突下至心尖部。吸气后 1 次屏气完成扫描，扫描时间 5-6s，在 70%R-R 间期±50 ms 采集数据。

钙化积分计算：采用 AW4.3 工作站 (Deep Blue, Advantage Workstation, 4.3, General Electric medical system, Milwaukee, Wis) 对扫描图像进行后处理，使用 Smart score 分析软件计算冠状动脉 Agatston 钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)。斑块 CT 值>130 HU，面积≥1 mm² 为钙化阈值，Agatston 钙化积分由钙化面积乘以 CT 峰值系数(1 分=130-200 HU，2 分=200-299 HU，3 分=300-399 HU，4 分=400 HU 以上)计算得出[9]，冠状动脉按解剖学定义分为 4 支进行：即左主干(left main, LM)、左前降支(left anterior descending artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX) 和右冠状动脉(right coronary artery, RCA)，其中对角支、

中间支的钙化归入 LAD, 钝缘支的钙化归入 LCX, 后降支、左心室后支的钙化依据起源分别归入 RCA(右优势型)或 LCX (左优势型), 分别得出 4 支冠状动脉的 CACS, 总钙化积分为 4 支冠状动脉钙化积分总和。钙化积分>0 认为存在冠状动脉钙化。

3. 主要指标定义

高血压: 收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg 或既往诊断为高血压且正在接受降压药物治疗者。血压控制正常指收缩压 <140 mmHg 且舒张压 <90 mmHg。糖尿病: 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或既往诊断糖尿病且正在接受降糖治疗者。血糖控制正常指空腹血糖 <7.2 mmol/L。高胆固醇血症定义为 TC ≥ 240 mg/dl, 或既往诊断为高胆固醇血症且正在接受调脂药物治疗者。吸烟: 目前吸烟定义为调查前 30 天内吸烟; 曾经吸烟定义为既往吸烟 >100 支, 但调查前 30 天内未吸烟[10]。早发心血管病家族史: 男性一级亲属发生冠心病时 <55 岁或女性一级亲属发生冠心病时 <65 岁[11]。体重指数(BMI)=体重(kg)/身高² (m²), BMI ≥ 25 kg/m² 定义为超重[12]。代谢综合征采用 ATPIII 亚洲人群诊断标准[13], 至少满足以下 5 项因素中 3 项者诊断: (1) 腹型肥胖: 男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm; (2)甘油三酯升高: TG ≥ 150 mg/dl; (3) 高密度脂蛋白降低: 男性 HDL-C <40 mg/dl, 女性 HDL-C <50 mg/dl; (4)血压升高: SBP ≥ 130 mmHg 或 DBP ≥ 85 mmHg; (5)血糖升高: 糖尿病或空腹血糖 ≥ 110 mg/dl。

4. 统计学分析

利用 SPSS 16.0(SPSS Inc. Chicago, Illinois)进行数据分析。研究对象按照年龄分为 4 组: <45 岁, 45-54 岁, 55-64 岁和 ≥ 65 岁组。正态分布资料采用均数 $\pm$ 标准差表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较单因素方差分析。分类变量以绝对数和率表示, 组间率的比较采用卡方检验。单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验分析冠状动脉钙化积分呈非正态分布, 钙化积分分布采用第 25 百分位数(25th), 第 50 百分位数(50th), 第 75 百分位数(75th)及第 90 百分位数(90th)表示, 组间钙化积分的比较采用非参数检(Mann-Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis H 检验), 组间钙化率的比较采用卡方检验。以是否存在冠状动脉钙化为应变量, 分别采用单因素及校正性别年龄后 Logistic 回归分析代谢综合征相关危险因素及危险因素个数对冠状动脉钙化的影响, 结果以比值比(odds ratio ,OR)及 95%置信区间(confidence interval, CI)表示。所有的 P 值均为双侧, $P<0.05$ 表示有差异有统计学意义。

结果

本研究最终 1647 例社区居民完成危险因素调查，人体学指标测量、血生化检测及冠状动脉 CT 钙化扫描居民中男性 819 例(49.7%)，平均年龄 53.5±8.4 岁。

1. 代谢综合征(MS)与非代谢综合征组(nonMS)危险因素比较

与非代谢综合征组比较，代谢综合征组男性多，年龄大，体重指数、腰围值高，高血压、糖尿病及高脂血症患病率高(p 均<0.05)，但两组吸烟状态、冠心病家族史、高血压、糖尿病及高脂血症治疗率无明显差异(p 均>0.05)。(表 1)

表 1. 代谢综合征及非代谢综合征危险因素比较

	非代谢综合征 (n = 1075)	代谢综合征(n = 572)	p
男性	558 (51.9%)	261(45.6%)	0.015
年龄(岁)	52.6±8.3	55.0±8.3	<0.001
高血压	335 (31.2%)	401(70.1%)	<0.001
高血压治疗	182 (54.3%)	250 (62.3%)	0.163
糖尿病	71 (6.6%)	143 (25.0%)	<0.001
降糖治疗	34 (47.9%)	80 (55.9%)	0.648
高胆固醇血症	177 (16.5%)	347 (60.7%)	<0.001
调节血脂治疗	18 (10.2%)	31 (8.9%)	0.646
吸烟状态	-	-	
目前吸烟	387 (36.0%)	185 (32.3%)	0.138
曾经吸烟	81 (7.5%)	47 (8.2%)	0.623
从不吸烟	607 (56.5%)	340 (59.5%)	0.245
早发心血管病家族史	271 (25.2%)	151 (26.4%)	0.599
体重指数(kg/m ²)	24.4±3.1	27.8±6.3	<0.001
腰围 (cm)	84.7±10.3	94.4±8.3	<0.001

备注：正态分布数据以均数±标准差表示，分类变量以绝对数和率表示。

2. 男性及女性代谢综合征危险因素组分分布

按 ATPIII 亚洲人群代谢综合征诊断标准，本研究人群代谢综合征患病率 34.7% (女 37.5% vs.男 31.9%，校正年龄后 p=0.041)。代谢综合征相关各危险因素分布依次为腹型肥胖 60.2%，血压升高 57.6%，甘油三酯升高 33.2%，高密度脂蛋白降低 27.2% 及血糖升高 18.5%，男性及女性最常见代谢综合征危险因素均为腹型肥胖及血压升

高 (图 1)。按代谢综合征危险因素个数分类, 1, 2, 3, ≥ 4 个危险因素分别占 23.4%, 26.4%, 20.8%, 13.9%。

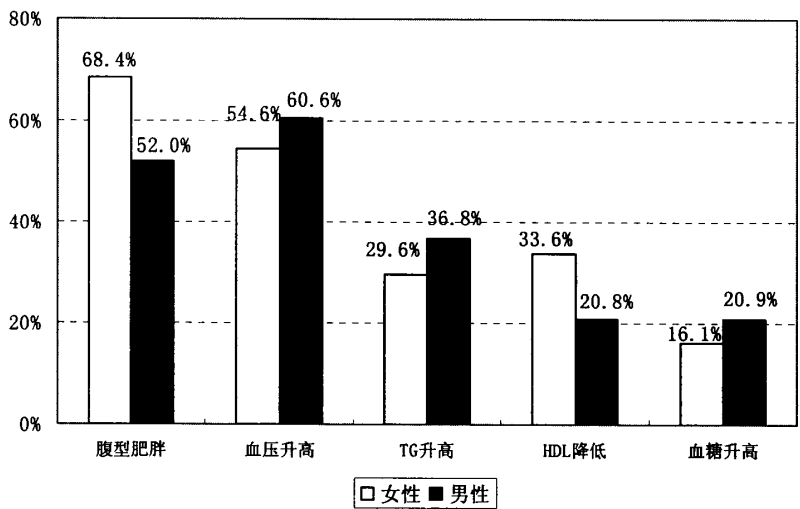


图 1. 男女代谢综合征危险因素分布

3. 代谢综合征与非代谢综合征组各支冠状动脉钙化率比较

该人群冠状动脉钙化率为 34%，其中单支冠状动脉钙化 15.2%，两支及以上冠状动脉钙化 18.8%。两组冠状动脉钙化率的由高到低均依次为：前降支、右冠状动脉、回旋支及左主干。与非代谢综合征组比较，代谢综合征组总体钙化率 (29.4% vs. 42.5%)及前降支(26.6% vs. 36.5%)，回旋支(10.3% vs. 15.3%)，右冠状动脉钙化率 (14.1% vs. 19.8%)均明显增高(p 均 <0.05)，两组左主干钙化率则无明显差别(7.2% vs. 9.3%, $p=0.132$) (图 2)。

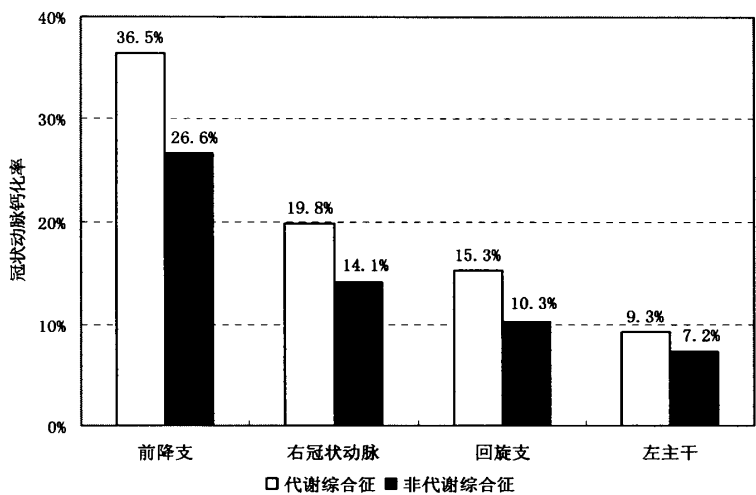


图 2. 代谢综合征及非代谢综合征组各支冠状动脉的钙化率

4. 代谢综合征与非代谢综合征组冠状动脉钙化率及钙化积分比较

男女代谢综合征组及非代谢综合征组冠状动脉钙化率及 CACS 随年龄增加均呈增长趋势 ($p<0.05$), 65 岁以上男性 MS 组例外 ($p>0.05$)。(图 3), 男性<45, 45-54 及 55-64 岁各年龄段代谢综合征组钙化率及 CACS 均高于非代谢综合征组(p 均 <0.05), 65 岁以上两组人群这种差异消失, 非代谢综合征组钙化率及 CACS 高于代谢综合征组($p<0.05$)(表 2)。女性 45-54 及 55-64 岁人群代谢综合征组钙化率及 CACS 均高于非代谢综合征组(p 均 <0.05), 45 岁以下及 65 岁以上两组钙化率及 CACS 无明显差异(表 3)。

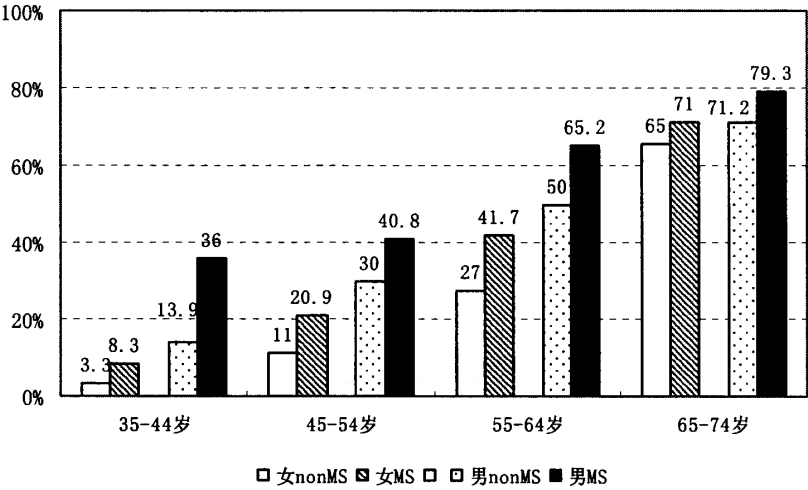


图 3. 男女各年龄段代谢综合征与非代谢综合征组冠状动脉的钙化率
表 2. 男性代谢综合征及非代谢综合征组按年龄分层钙化分布

年龄(岁)	分组	例数	钙化率(%)	P1	钙化积分				P2-
					25th	50th	75th	90th	
<45	nonMS	79	13.9	0.021	0	0	0	41	0.031
	MS	25	36.0		0	0	12.5	40.8	
45-54	nonMS	283	30.0	0.026	0	0	7	81.6	0.026
	MS	142	40.8		0	0	32.3	149.3	
55-64	nonMS	130	50.0	0.033	0	0.5	78.8	396.3	0.024
	MS	65	65.2		0	22	182.3	651.5	
≥65	nonMS	66	80.3	0.027	13.8	164.5	565.5	951.4	0.010
	MS	29	58.6		0	11	212	796	

备注: 25th, 50th, 75th, 90th 表示总 CACS 的第 25,50,75,90 百分位数。P1 为各年龄段代谢综合征及非代谢综合

征组钙化率比较结果，P2 各年龄段代谢综合征及非代谢综合征组钙化积分比较结果。

表 3. 女性代谢综合征及非代谢综合征组按年龄分层钙化分布

年龄(岁)	分组	例数	钙化率(%)	P1	钙化积分				P2
					25th	50th	75th	90th	
<45	nonMS	61	3.3	0.421	0	0	0	0	0.449
	MS	12	8.3		0	0	0	1.4	
45-54	nonMS	272	11.0	0.008	0	0	0	1	0.009
	MS	129	20.9		0	0	0	29	
55-64	nonMS	132	27.3	0.019	0	0	2	73.8	0.015
	MS	108	41.7		0	0	32.8	150.3	
≥65	nonMS	52	65.4	0.523	0	39	162.8	363.7	0.415
	MS	62	71.0		0	36	238	780.5	

备注：同表 2.

5. 代谢综合征危险因素对冠状动脉钙化的影响

单因素及校正性别年龄后的 logistic 回归分析显示代谢综合征各危险因素组分中血压升高(校正 OR 1.88，95%CI[1.48-2.39])，甘油三酯升高(校正 OR1.33,95%CI [1.05-1.68])，糖尿病或空腹血糖升高(校正 OR 1.32，95%CI [1.01-1.74])均增加冠状动脉钙化风险，腹型肥胖(校正 OR 1.22，95%CI [0.96-1.54]) 虽无统计学意义，但进一步分析显示超重(体重指数≥25kg/m2)为冠状动脉钙化的危险因素(校正 OR 1.31，95%CI [1.04-1.65])。与无代谢综合征危险因素者相比，随着代谢综合征危险因素个数的增加冠状动脉钙化的风险依次增加，校正性别年龄后除 1 个危险因素钙化风险无明显增加外，2 个及以上代谢综合征危险因素均明显增加冠状动脉钙化风险，且随危险因素个数增加钙化风险逐渐增加。(表 4，图 4)

表 4. 代谢综合征各危险因素及危险因素个数对冠状动脉钙化的影响

变量		OR (95%CI)	p	校正 OR(95%CI)	p
代谢综合征危险因素	血压升高	2.64 (2.12-3.29)	<0.001	1.88 (1.48-2.39)	<0.001
	血糖升高	1.67 (1.30-2.16)	<0.001	1.32 (1.01-1.74)	0.047
	甘油三酯升高	1.32 (1.06-1.63)	0.012	1.33 (1.05-1.68)	0.018
	腹型肥胖	1.11 (0.91-1.38)	0.283	1.22 (0.96-1.54)	0.104
	低高密度脂蛋白	0.94 (0.75-1.19)	0.608	1.03 (0.80-1.33)	0.814
	超重	1.37 (1.11-1.69)	0.004	1.31 (1.04-1.65)	0.024
代谢综合征危险因素个数	0	-	-	-	-
	1	1.60 (1.11-2.31)	0.012	1.40 (0.94-2.10)	0.098
	2	1.84 (1.29-2.63)	0.001	1.49 (1.01-2.20)	0.045
	3	2.12 (1.46-3.06)	<0.001	1.68 (1.12-2.52)	0.011
	≥4	3.12 (2.10-4.62)	<0.001	2.59 (1.68-3.99)	<0.001

备注：OR(odds ratio)指单因素 logistic 回归分析的比值比；校正 OR 指校正性别年龄后的 logistic 回归分析的比值比；95%CI (confidence interval, CI)指 95%置信区间。

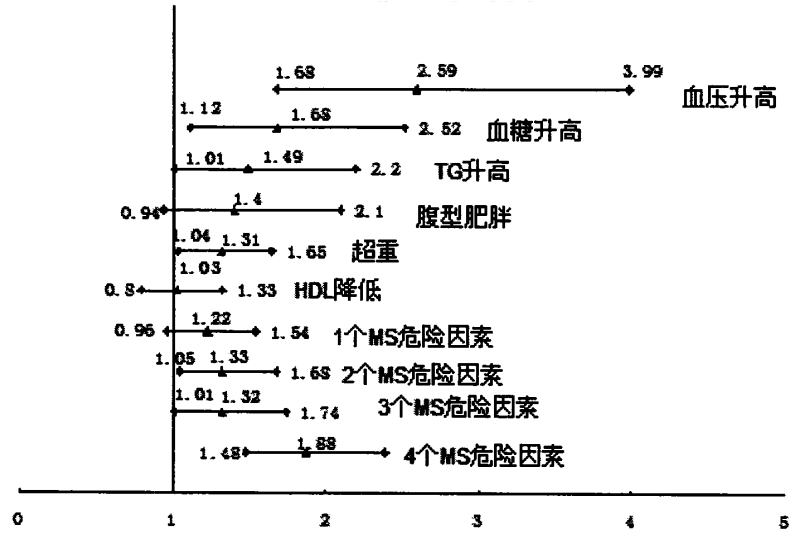


图 4. 代谢综合征各危险因素及危险因素个数增加冠状动脉钙化的风险(森林图)

讨论

代谢综合征为包含肥胖(尤其是腹型肥胖)、胰岛素抵抗及糖耐量异常、血脂异常、血压升高的相互联系的心血管危险因素的代谢症候群。流行病学调查显示近年我国肥胖、糖尿病、代谢综合征等代谢相关心血管危险因素发病率呈上升趋势[14],预测我国未来 20 年冠心病发病率至少增长 50%,其中 23%的增长是由代谢相关心血管危险因素所致[15]。冠状动脉钙化与冠状动脉粥样硬化斑块负荷及未来心血管事件显著相关,冠状动脉钙化程度有助于预测无症状人群未来心血管事件。Raggi 等通过对 632 例人群为期 32 个月的随访,发现 70%发生心肌梗死或心源性死亡者 CACS 位于上四分位区间。冠状动脉钙化积分有助于提高 Framingham 风险评分(Framingham risk score, FRS)对未来心源性死亡的预测,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析男女 ROC 曲线下面积由 0.68 和 0.67 提高至 0.75 [16]。研究显示对患有代谢综合征的非冠心病人群,钙化积分 1-99AU, 100-399 AU, ≥ 400 AU 者发生冠心病的风险为钙化积分为 0 者的 3.9 至 11.9 倍,在校正性别、年龄、种族及传统危险因素后钙化积分对未来发生冠心病事件风险的预测仍具统计学意义,ROC 曲线下面积由 0.73 增至 0.79($p < 0.001$)[17]。Wong 等研究显示糖尿病及代谢综合征患者重度钙化(CACS >400)较中度钙化(CACS >400)者存在更大的发生心肌梗死的风险,认为一个较低 CACS 的糖尿病及代谢综合征患者未来发生心血管事件的风险可能与较高水平 CACS 的正常人群相等[18]。2009 年代谢综合征指南指出监测代谢综合征患者的冠状动脉粥样硬化可能有助于对代谢综合征患者的进一步危险分层,尤其对那些 FRS 危险分层中处于中危(FRS 10-20%)的人群[19,20],Nasir 等研究显示 FRS 中度危险伴 CAC >300 者心源性死亡或心肌梗死的年发生率为 2.8%(大致等同于 10 年发生率 28%),应被视为高危[21]。我国 2012 年心血管疾病防治指南和共识指出:对于 FRS 中度危险(FRS 10-20%)的无症状成年人,评估心血管风险时,推荐进行 CAC 测量;FRS 低中度危险(FRS 6-10%)的无症状成年人,评估心血管风险时,如有必要,可进行 CAC 测量[22]。代谢综合征与冠状动脉钙化率及钙化程度关系的研究有助于明确代谢综合征对亚临床冠状动脉粥样硬化的影响,有助于代谢综合征患者的危险分层,为代谢综合征的早期干预治疗提供更多流行病学证据。

本研究显示北京社区自然人群男性及女性冠状动脉钙化率及钙化积分均随年龄增长呈增长趋势,男女各年龄段代谢综合征组钙化率及钙化积分均高于非代谢综合征组,但在 45 岁以下女性及 65 岁以上男女代谢综合征组钙化积分及钙化率虽较非代谢综合征组偏高,两组间差异无统计学意义。45 岁以下女性代谢综合征组钙化率及钙化积分与代谢综合征组两组无明显差异,考虑可能与女性发生冠状动脉钙化年龄较晚有关,研究表明男性约在 40 岁左右,女性则在 50 岁左右出现冠状动脉钙

化, 女性发生冠状动脉钙化较男性晚约 10 年[23]; 且由于 45 岁以下女性钙化阳性率很低, 钙化阳性者亦多为较低水平钙化积分, 比较其钙化率及钙化积分差异需较大样本量, 本研究由于调查人群为社区自然人群, 45 岁以下人群仅占总人群 10.7%, 尤其 45 岁以下女性仅占 4.4%, 该年龄段女性代谢综合征患者例数很少, 仅 12 例, 结果可靠性有待进一步证实。65 岁以上人群年龄段代谢综合征与非代谢综合征组钙化率及钙化积分的这种差异消失, 考虑可能由于老年人群危险因素对冠状动脉钙化的影响较中年人减小[24], 且老年人心血管危险因素较中年增多, 部分危险因素虽不属于代谢综合征危险因素组分, 但与动脉粥样硬化相关, 这些危险因素在两组之间分布不均可能对结果造成一定影响。

本文显示随着代谢综合征危险因素个数增加冠状动脉钙化风险增加, 但各危险因素个数水平发生冠状动脉钙化风险比值比的 95% 置信区间重叠, 提示冠状动脉钙化除与代谢综合征危险因素个数有关外, 还与其危险因素种类相关。本文结果显示代谢综合征危险因素中血压升高、甘油三酯升高、血糖升高增加冠状动脉钙化风险, 腹型肥胖及高密度脂蛋白则无统计学意义。多项研究显示血压升高、甘油三酯升高、血糖升高为冠状动脉钙化的危险因素[25-26]。Pathmaja 等研究显示 HDL-C 并非敏感的与动脉粥样硬化相关的指标, TC/HDL-C 或 LDL-C/HDL-C 与动脉粥样硬化的关系较 HDL 更密切, 建议利用 TC/HDL-C 或 LDL-C/HDL-C 替代 HDL-C, 或者多个指标联合使用[27]。有关腹型肥胖对冠状动脉粥样硬化影响, 尤其其在亚洲人群中的界值还需要更多流行病学证据。韩国一项有关人群动脉粥样硬化的研究显示亦腹型肥胖与动脉僵硬度无明显相关[28]。Yao 等对中国 2234 例 60-95 岁老年社区人群研究显示, 校正代谢综合征后, 体重指数(Body mass index, BMI)可独立预测未来心血管事件(心肌梗死、心绞痛、脑卒中、外周动脉疾病)[29], 以腰围值为定义指标的腹型肥胖与糖尿病的关系更密切, 而以体重指数为定义指标的超重与高血压及脂代谢异常关系更密切, 建议中国人群同时测量腰围与体重指数预测未来心血管事件风险[30]。本人群腹型肥胖未见增加冠状动脉钙化的风险, 但进一步分析显示超重明显增加冠状动脉钙化风险, 超重者冠状动脉钙化风险为非超重者的 1.31 倍, 考虑可能与 ATP III 亚洲人群代谢综合征中诊断腹型肥胖所用切点偏低, 贾伟平等对华东地区人群研究显示女性 $\geq 85\text{cm}$, 男性 $\geq 90\text{cm}$ 可能更适合我国华东地区人群, 北方人群肥胖及超重率较南方更高, 可能北方人群需更高切点值。中国代谢综合征指南建议 $\text{BMI} \geq 25\text{kg/m}^2$ 替代腰围作为中国人群代谢综合征诊断指标之一[31]。

按照 2001 年 ATP III 亚洲人群代谢综合征诊断标准, 本研究北京社区 35-75 岁自然人群约 1/3 患代谢综合征, 较顾东风等我国自然人群代谢综合征患病率高[5], 考虑与本研究仅纳入为北京人群, 且该人群平均年龄较高(53.5 ± 8.4 岁)有关, 顾等报告的患病率为包括南方几个城市在内的平均患病率, 且研究显示北方患病率高于南方, 城市高于农村。男性及女性最常见的因素均为腹型肥胖及血压升高, 这与多

项国内外研究结果一致[32, 33]。代谢综合征这种多种心血管危险因素的聚集的综合征没有引起人群足够重视,本研究社区人群各危险因素治疗及控制率均较低,尤其代谢综合征组高胆固醇血症治疗率及控制率仅 10.2%及 7.4%。代谢综合征指南建议对于代谢综合征患者心脑血管病的预防措施应当包括合理治疗其各项危险因素,特别是脂代谢紊乱和高血压,减轻体重、饮食控制或运动,对代谢综合征患者进行健康教育,劝其改变生活方式,对于高血压、糖尿病、血脂异常等明确的疾病必要时药物干预,减少心血管危险因素的危害十分必要。

本研究存在一些不足,由于社区年轻人群工作或自认为健康等原因应答率低,且拒绝参加冠状动脉钙化扫描的人群亦较年轻,故最终本研究纳入 45 岁以下人群较少,该年龄段人群代谢综合征患病率及代谢综合征对冠状动脉钙化的影响还需进一步验证。本研究为横断面调查,不能分析代谢综合征及其冠状动脉钙化对该人群未来心血管事件的意义,需进一步长期随访。纳入仅北京社区中年人群,结论外推受限,未来需进一步开展多中心研究,扩大样本量。

结论

65 岁以下北京社区自然人群代谢综合征组钙化率及钙化积分均高于非代谢综合征组,65 岁以上老年人代谢综合征对动脉粥样硬化的影响可能与中年人存在差异。随着代谢综合征危险因素个数增加冠状动脉钙化风险增加,冠状动脉钙化不仅与危险因素个数有关,还与危险因素种类相关,代谢综合征危险因素血压升高,甘油三酯升高,血糖升高,超重均为冠状动脉钙化的危险因素。北京社区人群对代谢综合征的认识不足,有必要通过健康教育等方式提高人群对代谢综合征的认识。

参考文献

1. Scott M. Grundy, H. Bryan Brewer, Jr, James I. Cleeman, Sidney C. Smith, Jr, Claude Lenfant. Definition of Metabolic Syndrome Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *circulation*. 2004, 109:433-438.
2. GU Dongfeng, Reynolds K, WU Xigui, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Overweight Among Adults in China. *Lancet*, 2005.365: 1398-1405.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24:683—689.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002, 288: 2709—2716.
5. Jing Liu, Scott M. Grundy, Wei Wang, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *American Heart Journal*. 2007,153(4): 552–558.
6. 中国成年人代谢综合征的患病率.顾东风, Reynolds K, 杨文杰,等. *中华糖尿病杂志*.2005,13(3):181-186.
7. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*.2008;358(13):1336-45.
8. Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*.1993,88:2460-2470.
9. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832.
10. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722–2730.
11. 杨文英,纪力农,陆菊民, 中国 2 型糖尿病防治指南学术委员会. 中国 2 型糖尿病防治指南.2010.中华医学会糖尿病学分会.北京大学医学出版社.2011 年. ISBN 978-7-5659-0167-6.
12. Expert Panel on Metabolic Syndrome of Chinese Diabetes Society Recommendations on Metabolic Syndrome of Chinese Diabetes Society (Chinese). *Chin J Diab* 2004.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss

- RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-2752.
14. Shen J, Goyal A, Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in China. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012: 178675.
15. Moran A, Gu D, Zhao D, Coxson P, Wang YC, Chen CS, Liu J, Cheng J, Bibbins-Domingo K, Shen YM, He J, Goldman L. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease Policy Model-China. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010; 3: 243–252.
16. Raggi P, Coil B, Shaw LJ, Aboulhson J, Takasu J, Budoff M, Callister TQ. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 827–829.
17. Shaista Malik, Matthew J. Budoff, Ronit Katz, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, Szklo M, Barr RG, Wong ND. Impact of Subclinical Atherosclerosis on Cardiovascular Disease Events in Individuals With Metabolic Syndrome and Diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2285–2290.
18. Wong ND, Rozanski A, Gransar H, Miranda-Peats R, Kang X, Hayes S, Shaw L, Friedman J, Polk D, Berman DS. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2005; 28(6):1445-50.
19. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J.AM.Coll.cardiol*. 2007, 49: 378–402.
20. Wilson PW, Smith SC Jr, Blumenthal RS, Burke GL, Wong ND. 34th Bethesda Conference: Task force #4--How do we select patients for atherosclerosis imaging? *J.AM.Coll.cardiol*. 2003, 41:1898-1906.
21. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, Fishman EK, Mahesh M, Lima JA, Blumenthal RS. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification:

- current utility and future directions. *Am Heart J*. 2003;146:969-77.
22. 胡大一,李瑞杰,孙宁玲等. 中华医学会心血管病学分会. 人民卫生出版社. 心血管疾病防治指南和共识.2012. ISBN 978-7-117-16466-5.
 23. Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, Restrepo C, Solberg LA. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race and sex. *Lab Invest*.1968; 18: 509–526.
 24. Anne B. Newman, Barbara L. Naydeck, Kim Sutton-Tyrrell, Adam Feldman, Daniel Edmundowicz, Lewis H. Kuller. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation*. 2001; 104: 2679–2684.
 25. Axel Schmermunda, Nils Lehmannb, Lawrence F. Bielak,et al. Comparison of subclinical coronary atherosclerosis and risk factors in unselected populations in Germany and US-America. *Atherosclerosis*. 2007,195(1):e207–e216.
 26. Erbel,R., Delaney,J.A.C., Lehmann,N.et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *European Heart Journal*. 2008; 29(22):2782-2791.
 27. Pathmaja Paramsothy,Ronit Katz, David S. Owens,et al. Age Modification of the Association of Lipoprotein, Lipid, and Lipoprotein Ratio With Carotid Intima–Media Thickness (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]) *The American Journal of Cardiology*. 2012, 109(5):658–664.
 28. In Cheol Hwang, Sang-Yeon Suh, Ah-Ram Seo, Hong Yup Ahn, Eunji Yim. Association between Metabolic Components and Subclinical Atherosclerosis in Korean Adults. *Korean J Fam Med*. 2012; 33(4): 229–236.
 29. YAO HE, BIN JIANG, JIE WANG, et al. BMI Versus the Metabolic Syndrome in Relation to Cardiovascular Risk in Elderly. *Cardiovascular and Metabolic risk in Elderly individuals*.
 30. Xuhong Hou,Juming Lu, Jianping Weng,et al. Impact of Waist Circumference and Body Mass Index on Risk of Cardiometabolic Disorder and Cardiovascular Disease in Chinese Adults: A National Diabetes and Metabolic Disorders Survey. *PLoS One*. 2013; 8(3): e57319.
 31. Expert Panel on Metabolic Syndrome of Chinese Diabetes Society Recommendations on Metabolic Syndrome of Chinese Diabetes Society (Chinese). *Chin J Diab* 2004.

第二部分

北京社区人群尿酸与冠状动脉钙化的相关性研究

背景

随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,高尿酸血症发病率、患病率逐年增高。美国的一项横断面调查显示,1990-1999 年美国高尿酸血症和痛风的患病率呈上升趋势[1]。我国流行病学调查显示我国高尿酸血症患病率也呈上升趋势,上世纪 80 年代初期国内调查显示男性高尿酸血症患病率为 1.4%,女性为 1.3%[2], 90 年代中期以后年龄标化男性高尿酸血症患病率为 8.2-19.8%,女性为 5.1-7.6% [3-5]。2005 年北京地区对 1997 例 20-90 岁体检人员调查研究显示该人群高尿酸血症患病率为男性 13.8%,女性 6.0%[8]。中国台湾对 3602 例(男 1703 例,女 1899 例)社区人群长达 11 年的跟踪调查研究显示 1990 年该人群高尿酸血症总患病率 16.0%,男性 20.5%,高尿酸血症 女性 12.2%,其后于 1997-1998 年及 2002 年两次随访结果均显示高尿酸血症患病率逐渐升高[9]。

既往认为高尿酸血症为高血压的一种伴随现象,血压升高引起肾血管收缩,使尿酸回吸收增强。以往美国心脏病学会,全国高血压教育计划协调委员会(Joint National Committee on Prevention ,Detection , Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC) 等都未将高尿酸血症作为一种心血管危险因素,随着研究的进一步开展显示血尿酸升高可能通过内皮功能损害, NO 减少, 肾动脉收缩, RAS 系统活化,引起血压升高,还可通过浸润小动脉血管壁使平滑肌增生,激活局部 RAS,产生炎症刺激 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和细胞因子[10]。Baker 等对既往研究结果总结分析显示,多数研究结果表明血尿酸升高在高血压、代谢综合征、糖尿病、肾功能损害等高危人群均显示为不良心血管事件的独立危险因子,但在非高危人群中有关尿酸的研究结果则存在争议[11]。

本文通过北京社区自然人群心血管危险因素、血尿酸水平及冠状动脉钙化的横断面调查,描述北京社区自然人群不同尿酸水平各项危险因素及冠状动脉钙化分布,分析尿酸与心血管危险因素及冠状动脉钙化的关系,探讨尿酸对社区自然人群冠状动脉钙化的影响。

对象与方法

1. 研究对象

2009 年 12 月至 2010 年 1 月与我院循证医学部流行病学研究室合作, 典型抽样北京西山社区具有当地户籍且在本社区长期居住的男 35-74 岁, 女 40-74 岁社区居民, 共 1438 例符合入选标准, 社区居委会协助通知所入选居民于指定日期在社区卫生服务站进行现场流行病学调查, 包括填写心血管危险因素问卷, 人体学指标测量及血生化检查。1256 例居民参加, 应答率 87.3%。

2012 年 4 月至 2012 年 7 月对完成基线现场流行病学调查的 1256 例居民进行随访, 其中 106 例因工作变动、搬家等原因失访, 57 例拒绝, 总计失访人数 163 例, 失访率 13.0%, 42 例死亡(包括癌症 14 例, 心血管疾病 12 例, 脑血管疾病 11 例, 血液病 2 例, 糖尿病及多器官功能衰 3 例)。1051 参加问卷调查、人体学指标测量及血生化检查。冠状动脉钙化扫描排除冠状动脉支架植入或冠状动脉搭桥术后 36 例, 起搏器植入 1 例, 恶性肿瘤 10 例, 拒绝冠状动脉钙化扫描 111 例, 最终 903 例接受冠状动脉钙化扫描。所有研究对象均签署经课题伦理委员会批准的知情同意书。

冠状动脉钙化扫描排除标准为妊娠妇女; 确诊恶性肿瘤者; 身体健康状况差, 需要接受住院治疗者; 明确诊断冠心病(包括基线诊断心绞痛、冠状动脉支架植入术后、冠状动脉搭桥术后及两次检查期接受冠状动脉支架植入及冠状动脉搭桥术者); 持续性房颤; 起搏器植入术后或人工瓣膜置换术后, 以及拒绝签署知情同意书者。

本文对随访完成冠状动脉钙化扫描的 903 例居民进行分析, 描述该人群血尿酸分布, 分析尿酸与心血管危险因素及冠状动脉钙化的关系, 探讨尿酸对社区自然人群冠状动脉钙化的影响。

2. 研究方法

(1) 现场流行病学调查

流行病学调查: 由我院流行病学室统一培训的专业医务人员对研究对象采用标准化问卷调查, 调查内容包括高血压、高脂血症、糖尿病诊断及治疗情况、早发心血管病家族史、吸烟史、饮酒史及冠心病、脑卒中病史及诊断、诊疗情况, 及其他相关疾病及手术史, 女性询问妊娠情况及月经史。询问是否同意行 CT 冠状动脉钙化扫描并预约扫描时间。

人体学指标测量: 由经过培训并认证合格的调查员应用标准技术方法进行血压及身高、体重、腰围测量。血压测量: 每一位研究对象在至少休息 5 分钟后由统一培训专业人员采用标准汞柱式血压计测量[12]。研究对象取坐位, 测量右上臂血压(测量前半小时内避免吸烟、饮酒、饮用含有咖啡因的饮料以及剧烈运动), 共测量 3 次, 每次间隔 30 秒, 取 3 次血压测量的平均值[收缩压/舒张压: systolic blood

pressure(SBP)/ diastolic blood pressure(DBP)]为个体血压值。身高、体重、腰围测量：受检者脱去鞋帽、外衣(仅着内衣)进行测量，体重测量精确至 0.1 kg，测量两次，取两次测量平均值为体重值；腰围为平静呼吸状态脐上 1 cm 水平的周长，腰围、身高测量精确至 0.5cm，取两次平均值作为身高、腰围值。

血液采集及保存：所有研究对象由专业培训人员采集空腹静脉血 5ml 用于测定血脂、血糖等指标。采血前确认空腹时间，空腹不足 10 小时者安排再次采血时间。血样在检查中心做初步处理，然后运至我院的流行病中心实验室，离心后-70℃保存备用。

(2) 血生化指标测定

总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 测定参加美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的血脂标准化计划。血糖(Glucose, GLU)严格按照国内临床检验中心相应质量控制要求进行测定，质控通过，出据检测报告。采用日立 7020 型自动生化分析仪(日本日立公司)检测。测定方法：血清 TC、TG、HDL-C 测定均按中华医学会检验学会 1995 年血脂测定推荐方法。总胆固醇采用胆固醇氧化酶法(COD-PAP),中生北控生物科技股份有限公司试剂盒；甘油三酯采用磷酸甘油氧化酶法(GPO-PAP)，中生北控生物科技股份有限公司试剂盒；高密度脂蛋白胆固醇采用化学修饰酶法，日本协和医药株式会社试剂盒；低密度脂蛋白胆固醇采用 Friedewald 公式计算法，血清 TG>4.52mmol/L (400mg/dL)时，不宜采用此法；空腹血糖采用葡萄糖氧化酶法(GOD-PAP)，中生北控生物科技股份有限公司试剂盒。丙氨酸氨基转移酶采用速率法，中生北控生物科技股份有限公司试剂盒。血尿酸(Uric Acid,UA)、高敏 C 反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及肌酐由我院检验中心采用 Beckman DX 800(Beckman -coulter, USA) 全自动生化分析仪进行统一检测，血尿酸测定采用酶比色法，德国 Prodia 公司试剂盒；hs -CRP 测定采用免疫比浊法，芬兰 ORION diagnostic 公司试剂盒；肌酐采用苦味酸法，中生北控生物科技股份有限公司试剂盒。

(3) CT 冠状动脉钙化扫描

扫描前准备：所有同意行 CT 冠状动脉钙化扫描者检查前静坐 20 分钟，确认研究对象并签署 CT 冠状动脉钙化扫描知情同意书。专业人员向研究对象讲解接受检查注意事项并训练憋气，由我院 CT 室专业技术人员行钙化扫描。

扫描方案：应用美国通用电气(General Electric, GE)公司 64 排螺旋 CT(MDCT, Light speed VCT; General Electric medical system, Milwaukee, Wis)。采用前瞻性心电门控技术，扫描参数：管电压 120 kV，管电流 200 mAs，准直器宽度 0.625 mm，机架旋转时间 350 ms/周，DFOV/SFOV 为 50 cm/25 cm，矩阵 512×512，层厚 2.5 mm，扫描范围为气管隆突下至心尖部。吸气后 1 次屏气完成扫描，扫描时间 5-6s，在

70%R-R 间期 $\pm$ 50 ms 采集数据。

钙化积分计算：采用 AW4.3 工作站 (Deep Blue, Advantage Workstation, 4.3, General Electric medical system, Milwaukee, Wis) 对扫描图像进行后处理, 使用 Smart score 分析软件计算冠状动脉 Agatston 钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)。斑块 CT 值 >130 HU, 面积 $\geq 1 \text{ mm}^2$ 为钙化阈值, Agatston 钙化积分由钙化面积乘以 CT 峰值系数(1 分=130-200 HU, 2 分=200-299 HU, 3 分=300-399 HU, 4 分=400 HU 以上)计算得出[10], 冠状动脉按解剖学定义分为 4 支进行: 即左主干(left main, LM)、左前降支(left anterior descending artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX) 和右冠状动脉(right coronary artery, RCA), 其中对角支、中间支的钙化归入 LAD, 钝缘支的钙化归入 LCX, 后降支、左心室后支的钙化依据起源分别归入 RCA(右优势型)或 LCX (左优势型), 分别得出 4 支冠状动脉的 CACS, 总钙化积分为 4 支冠状动脉钙化积分总和。钙化积分 >0 认为存在冠状动脉钙化。

3. 主要指标定义

吸烟: 调查前 30 天内有吸烟。饮酒: 每天 100g, 连续饮酒 5 年以上者。体重指数(Body mass index, BMI)=体重(kg)/身高² (m²)。

4. 统计学处理

采用 SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois)进行数据分析。正态分布资料描述采用 $\bar{x} \pm s$, 计数资料描述采用率, 两组间均数比较采用 t 检验, 多组间均数比较采用方差分析, 组间率的比较采用 χ^2 检验。CACS 描述采用 $\bar{x} \pm s$ 及(CACS+1) 自然对数转换即 $\ln(\text{CACS}+1)$ 的 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间 CACS 的比较采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis H 检验)。采用 spearman 相关分析血尿酸与各项危险因素的相关性, 单因素及纳入性别、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、BMI、hs-CRP、血肌酐、吸烟、饮酒后的多因素 Binary logistic 回归分析危险因素对冠状动脉钙化的影响, 结果以比值比(odds ratio, OR)及 95%置信区间(confidence interval, CI)表示。所有的 P 值均为双侧, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

最终 903 例接受心血管危险因素问卷调查, 血生化检查及 CT 冠状动脉钙化扫描, 平均年龄 60.30 ± 11.02 岁, 其中男性 431 例(47.7%), 血尿酸平均值 $314.27 \pm 91.52 \mu\text{mol/L}$, 冠状动脉钙化率 47.2%(426 例)。

1. 按血尿酸水平分组危险因素及冠状动脉钙化分布

该人群尿酸水平第 25 百分位数值为 $255 \mu\text{mol/L}$, 中位数为 $303 \mu\text{mol/L}$, 第 75 百分位数为 $352 \mu\text{mol/L}$, 按血尿酸值小于 $255 \mu\text{mol/L}$, 大于 $352 \mu\text{mol/L}$ 为上下界值将人群分为第 1 四分位数(1 Quartile), 第 2-3 四分位数(2-3 Quartile), 第 4 四分位数(4 Quartile)三组, 各组危险因素及冠状动脉钙化分布见表 1。

表 1. 按尿酸水平分组危险因素及钙化分布比较

	第 1 四分位数	第 2-3 四分位数	第 4 四分位数	P
男性	48 (21.2)	218 (48.3)	165 (73.0)	<0.001
年龄 (年)	57.74 ± 9.08	58.01 ± 9.76	58.72 ± 10.19	0.490
体重指数 (kg/m^2)	24.28 ± 3.73	25.38 ± 3.27	26.33 ± 3.35	<0.001
hs-CRP (mg/L)	64.49 ± 11.58	74.31 ± 14.13	83.89 ± 14.94	<0.001
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	1.73 ± 2.13	2.11 ± 2.40	2.51 ± 2.38	<0.001
收缩压 (mmHg)	130.44 ± 19.37	134.87 ± 18.29	135.7 ± 17.06	0.001
舒张压 (mmHg)	78.78 ± 9.99	82.58 ± 9.87	84.4 ± 10.57	<0.001
血糖 (mmol/L)	108.0 ± 18.46	114.58 ± 36.80	114.37 ± 35.45	0.665
总胆固醇 (mg/dl)	203.08 ± 37.06	199.51 ± 34.34	199.6 ± 36.84	0.265
甘油三酯 (mg/dl)	115.87 ± 57.13	140.56 ± 66.03	156.95 ± 76.73	<0.001
高密度脂蛋白 (mg/dl)	58.87 ± 14.14	51.82 ± 12.23	48.08 ± 10.45	<0.001
吸烟	36 (15.9)	141 (31.3)	102 (45.1)	0.001
饮酒	22 (9.7)	109 (24.2)	89 (39.4)	<0.001
钙化率	84 (37.2)	205 (45.5)	137 (60.6)	<0.001
CACS	109.7 ± 333.1	133.9 ± 356.9	200.8 ± 459.4	<0.001
$\text{Ln}(\text{CACS}+1)$	1.64 ± 2.39	2.04 ± 2.55	2.83 ± 2.65	<0.001

备注: 表中正态分布数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 分类变量以绝对数和率表示, CACS 表示钙化积分, $\text{Ln}(\text{CACS}+1)$ 为对(CACS+1)的自然对数转换值。

2. 尿酸与危险因素的相关性

血尿酸与性别($r=0.39$)、年龄($r=0.05$)、体重指数($r=0.23$)、hs-CRP($r=0.20$)、血

肌酐($r=0.48$)、收缩压($r=0.13$)、舒张压($r=0.20$)、甘油三酯($r=0.29$)、吸烟($r=0.23$)、饮酒($r=0.26$) 呈正相关 (p 均 <0.05), 与高密度脂蛋白呈负相关 ($r=-0.32$, $p<0.05$) (见表 2)。

表 2. 尿酸与各危险因素及钙化的相关性分析

项目	r	p	项目	r	p
年龄	0.05	0.037	高密度脂蛋白	-0.32	<0.001
性别	0.39	<0.001	体重指数	0.23	<0.001
收缩压	0.13	<0.001	hs-CRP	0.20	<0.001
舒张压	0.20	<0.001	血肌酐	0.48	<0.001
血糖	0.04	0.183	吸烟	0.23	<0.001
总胆固醇	-0.02	0.646	饮酒	0.26	<0.001
甘油三酯	0.29	<0.001	Ln(CACS+1)	0.17	<0.001

备注: r 为尿酸与各危险因素的相关系数, $\text{Ln}(\text{CACS}+1)$ 为对 $(\text{CACS}+1)$ 的自然对数转换值。

3. 尿酸与冠状动脉钙化

随尿酸水平升高冠状动脉钙化率(37.2% vs. 45.5% vs. 60.6%, $P<0.001$) 及钙化积分 ($109.7\pm333.1\text{AU}$ vs. $133.9\pm356.9\text{AU}$ vs. $200.8\pm459.4\text{AU}$, $P<0.001$)依次增高(表 1)。尿酸水平与冠状动脉钙化积分 $[\text{Ln}(\text{CACS}+1)]$ 呈正相关($r=0.17$, $p<0.001$) (表 2)。

单因素 logistic 回归分析显示随尿酸水平增高冠状动脉钙化风险增加, 以血尿酸水平第 1 四分位数人群为参照, 第 2-3 四分位数人群冠状动脉钙化风险增加 41% [$\text{OR}_{2-3\text{Quartile}}=1.41$, 95%CI (1.02-1.95), $p=0.040$], 第 4 四分位数人群冠状动脉钙化风险增加 160% [$\text{OR}_{4\text{Quartile}}=2.60$, 95%CI [1.78-3.80], $p<0.001$)。纳入性别、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、体重指数、高敏 C 反应蛋白、血肌酐、吸烟、饮酒后的多因素 logistic 回归分析显示, 尿酸对冠状动脉钙化的风险消失($\text{OR}_{2-3\text{Quartile}}=0.92$, 95%CI [0.60-1.43], $p=0.713$; $\text{OR}_{4\text{Quartile}}=1.38$, 95%CI [0.80-2.39], $p=0.247$), 年龄 ($\text{OR}=1.11$, 95%CI [1.09-1.14]), 男性 ($\text{OR}=3.01$, 95%CI[1.74-5.19]), 血肌酐 ($\text{OR}=1.01$, 95%CI [1.00-1.03]), 收缩压 ($\text{OR}=1.03$, 95%CI [1.01-1.04]), 血糖 ($\text{OR}=1.02$, 95%CI [1.01-1.03]), 总胆固醇 ($\text{OR}=1.01$, 95%CI [1.00-1.01]), 吸烟($\text{OR}=1.83$, 95%CI [1.14-2.93]) 为冠状动脉钙化独立危险因素(表 3)。

表 3. 冠状动脉钙化的多因素 logistic 回归分析

项目	OR (95%CI)	p
男性	3.01 (1.74-5.19)	<0.001
年龄 (岁)	1.11 (1.09-1.14)	<0.001
尿酸水平	-	-
第 1 四分位	参照	-
第 2-3 四分位	0.92 (0.60-1.43)	0.713
第 4 四分位	1.38 (0.80-2.39)	0.247
体重指数(kg/ m ²)	1.03 (0.98-1.09)	0.280
血肌酐 (umol/L)	1.01 (1.00-1.03)	0.019
hs-CRP (mg/dl)	0.96 (0.89-1.03)	0.232
收缩压 (mmHg)	1.03 (1.01-1.04)	0.001
舒张压 (mmHg)	1.00 (0.98-1.03)	0.971
血糖 (mmol/L)	1.02 (1.01-1.03)	<0.001
总胆固醇 (mg/dl)	1.01 (1.00-1.01)	0.032
甘油三酯 (mg/dl)	1.00 (0.99-1.00)	0.409
高密度脂蛋白 (mg/dl)	0.99 (0.98-1.01)	0.641
吸烟	1.83 (1.14-2.93)	0.012
饮酒	0.60 (0.37-1.21)	0.168

备注：OR 为纳入性别、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、体重指数、hs-CRP、血肌酐、吸烟、饮酒后的多因素 logistic 回归分析；性别对冠状动脉钙化影响分析以女性为参照；血尿酸对冠状动脉钙化影响分析以血尿酸水平第 1 四分位为参照。

讨论

尿酸是核酸代谢的产物，其在体内的来源主要有 2 个，内源性途径及外源性途径。从富含核蛋白酸的食物核酸分解为外源性，从体内的氨基酸、磷酸核糖及其他小分子化合物合成和核酸分解代谢而来的为内源性，内源性因素中多为基因的遗传缺陷引起的肾小管的尿酸分泌功能障碍，尿酸排泄减少，当体内尿酸生成过多和(或)排泄减少时，尿酸在体内聚积。多数研究结果表明血尿酸升高在高血压、代谢综合征、糖尿病、肾功能损害等高危人群均显示为不良心血管事件的独立危险因子[15, 16]，但在非高危人群中有关尿酸对心血管事件的影响尚存在争议，部分研究结果显示健康人群血尿酸水平与不良心血管事件独立相关[17, 18]，部分研究显示尿酸并不能独立增加未来心血管事件风险[19, 20]，也有研究显示血尿酸在男性及女性对心血管事件的影响存在性别差异，女性高尿酸血症者冠心病发病率及死亡率增加，男性高尿酸血症则不增加冠心病发病及死亡风险[21]。社区人群多为低危人群，在该人群中尿酸对心血管事件的影响尚不确定，作为亚临床动脉粥样硬化的敏感指标，对人群冠状动脉钙化的研究有助于进一步了解尿酸对冠状动脉粥样硬化的影响。

本研究显示北京社区自然人群尿酸与男性、体重指数、血压、血脂、吸烟、饮酒、高敏 C 反应蛋白、肌酐呈正相关，与高密度脂蛋白负相关。一项纳入 1900 多例疑似冠心病患者的前瞻性研究显示尿酸水平升高者年龄更高，男性、高血压、糖尿病、肾功能异常、陈旧心肌梗死及冠状动脉搭桥病史者所占比例更高[22]。Mervi 等研究显示尿酸与 BMI、腰围、肾小球率过滤，血压、血脂、吸烟、饮酒、高敏 C 反应蛋白呈正相关，与高密度脂蛋白负相关[23]，与本研究结果一致。

本研究显示随着血尿酸水平升高冠状动脉钙化率及钙化程度依次增高，尿酸与冠状动脉钙化积分呈正相关，单因素分析随血尿酸水平升高冠状动脉钙化风险增加，但在校正性别、年龄、血糖、血脂、吸烟、饮酒、肾功能、高敏 C 反应蛋白多项心血管危险因素后尿酸对冠状动脉钙化的风险明显降低，尿酸并不独立增加冠状动脉钙化风险，仅男性，增龄，肌酐、收缩压、血糖、总胆固醇水平增高及吸烟为冠状动脉钙化的独立危险因素。Joseph 等对 13504 例健康中年人群随访 8 年研究显示，在校正多项危险因素后显示尿酸并不独立增加冠心病发病风险[19]。部分研究表明血尿酸升高与冠状动脉钙化，颈动脉斑块，颈动脉内膜中层厚度，动脉僵硬度等亚临床动脉粥样硬化指标[24-27]，但并未进一步分析校正其他危险因素后尿酸是否独立增加冠状动脉粥样硬化风险。中国台湾对 3602 例(男 1703 例，女 1899 例)社区人群 11 年的随访研究显示健康人群单因素分析高尿酸血症增加冠心病及脑卒中风险，但在校正年龄及其他危险因素的多因素分析显示高尿酸血症并不独立增加冠心病及脑卒中风险，仅在高血压人群及高血压合并代谢综合征人群校正相关危险

因素后高尿酸血症仍为冠心病及脑卒中的独立危险因素[9]。但也有研究显示不同结果，Puddu 等对 35-74 岁 1983 例无心血管疾病人群心血管事件随访 6 年后显示，尿酸升高为心血管事件的独立危险因素[18]。一项对 5926 例 25-74 岁自然人群随访 16.4 年的前瞻性研究显示血尿酸增加心血管死亡风险[28]。

目前对于尿酸作用于动脉粥样硬化的病理机制尚不明确，尿酸可能通过促进传统心血管危险因素恶化或其独立作用引起或促进动脉粥样硬化的发生、发展。尿酸通过损伤血管内皮，刺激血管内皮收缩，肾素血管紧张素 II 分泌增多，肾小球囊内压力增加，或通过增加动脉僵硬度，增强肾小管对钠的重吸收引起血压升高。高血压所致的肾小球动脉硬化和微血管病变，可导致组织缺氧，乳酸生成增多，肾脏内缺血和肾损害，不仅造成血压调节机制的损伤，而且可通过乳酸的作用增加尿酸生成，减少尿酸清除，从而造成血清中尿酸滞留。高血压及高尿酸血症均可通过肾动脉硬化、肾小球硬化、肾小管肥大和扩张引起或加重肾功能的损害，形成高尿酸血症-高血压-肾功能损害的恶性循环[29-33]。尿酸使 3-磷酸甘油醛脱氢酶的活性降低，TG 合成增加，还可导致肝脏脂肪酸的合成增加、脂蛋白酯酶活性降低，TG 分解减少，引起血脂异常[34]。尿酸还可通过引起胰岛素抵抗等加重 2 型糖尿病患者的代谢紊乱[35]，2 型糖尿病也使高尿酸血症患者的代谢紊乱加重。高龄、男性、静坐、肥胖、存在心血管危险因素及肾功能不全者易引起尿酸升高，尿酸升高与高血压、胰岛素抵抗、糖尿病、高血脂、肾功能不全等心血管病危险因素相互影响，促进动脉粥样硬化的发生，增加心血管事件风险。

本研究存在一定限度，仅采用一次血尿酸化验结果分析，由于问卷调查患者对高血压治疗所使用药物种类不明确，故分析中未纳入药物对血尿酸水平的影响；本研究仅纳入北京社区人群，受饮食习惯等因素的影响，各地尿酸水平存在一定差异，且由于南北方高血压、糖尿病等患病率存在差异，本研究结论外推存在一定限度，需进一步扩大样本量及纳入包含沿海地区及南方人群的多地区研究。

结论

北京社区人群冠状动脉钙化率及钙化程度随尿酸水平升高而增加，尿酸与钙化积分呈正相关，单因素分析尿酸增加冠状动脉钙化风险，但校正多种危险因素的多因素分析显示尿酸并非冠状动脉钙化的独立危险因素，社区人群中尿酸可能通过与其他危险因素相互作用促进冠状动脉粥样硬化的发生发展。

参考文献

1. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol*.2004, 31: 1582 -1587.
2. 方圻,游凯,林其燧,等.中国正常人血尿酸调查及其与血脂的关系.中华内科杂志,1983,22:434-438.
3. 刘佳,向东,张海钢.2661 例深圳市民血尿酸水平调查.中国现代医学杂志, 2002,12;6.
4. 朱轼,唐平,谢玲,等.成都地区心血管病高尿酸血症及相关因素--7288 例人群分析. 高血压杂志, 2002,10:476-478.
5. 邵继红,莫宝庆,喻荣彬,等.南京市社区人群高尿酸血症与痛风的流行病学调查.疾病控制杂志,2003,7:305-08.
6. 袁智敏,张丽崧,杨丽芳.广州地区人群高尿酸血症的调查分析.营养学报, 2004.26:201-203.
7. 余俊文,陆锦波,张小娟,等.佛山地区 13324 例居民血尿酸水平及相关指标分析.中国中西医结合肾病杂志,2005,6:401-403.
8. 方卫纲,黄晓明,王玉,朱卫国,别志欣,陈嘉林,曾学军.高尿酸血症在北京地区 1997 人中的患病情况及相关因素分析.中华医学杂志.2006.86(25): 1764-68.
9. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2005;183(1):147-55.
10. Papežíková I, Pekarová M, Kolářová H, Klinke A, Lau D, Baldus S, Lojek A, Kubala L. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. *Free Radic Res*. 2013;47(2):82-8..
11. Baker JF,Krishnan E, Chen L,et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? [J].*Am JMed*, 2005, 118(8): 816-826.
12. Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry.*Circulation*.1993,88:2460-2470.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma. without use of the preparative ultracentrifuge *B Clin Chem*. 1972,18:499-502.
14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am*

- Coll Cardiol 1990; 15: 827-832.
15. A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan, C.E. McCulloch, C. Hsu. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004,351:1296–1305.
 16. P.W. De Leeuw, L. Thijs, W.H. Birkenhager et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension results from the Syst-Eur Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2002,13:2213–2222.
 17. A.C. Aboa Eboele, P. De Smet, M. Dramaix, G. De Backer, M. Kornitzer. Relation between uricemia and all-causes cardiovascular and coronary mortality in both genders of non-selected sample of the Belgium population. *Revue d Epidemiologie et de Sante Publique*, 2001,49 (6): 531–539.
 18. P.E. Puddu, M. Lanti, A. Menotti .Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiologica*, 56 (4) (2001), pp. 243–251
 19. Joseph T Moriarity, Aaron R Folsom, Carlos Iribarren, F.Javier Nieto, Wayne D Rosamond. Serum Uric Acid and Risk of Coronary Heart Disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of Epidemiology*. 2000.10(3):136–143
 20. P. Hu, T.E. Seeman, T.B. Harris, D.B. Reuben. Is serum uric acid level associated with all-cause mortality in high-functioning older persons MacArthur studies of successful aging? *J Am Geriatr Soc*, 2001,49:1679–1684.
 21. B.F. Culleton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 1999.31: 7–13.
 22. G. De Luca, G.G. Secco , M. Santagostino ,et al. Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease, Results from a prospective study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2012;22:426-33.
 23. Mervi Oikonen, Maria Wendelin-Saarenhovi, Leo-Pekka Lyytikäinen, et al. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study . *Atherosclerosis* 2012; 223: 497-503.
 24. Ergün Baris, Kaya, Hikmet Yorgun,Ugur Canpolat,et al. Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010, 213:178–83.
 25. Neogi T, Ellison RC, Hunt S, et al. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the national heart, lung, and blood institute family heart study. *J Rheumatol* 2009;

- 36:378-84.
26. Riccioni G, D'Orazio N, Palumbo N, et al. Relationship between plasma anti-oxidant concentrations and carotid intima media thickness: the asymptomatic carotid atherosclerotic disease in Manfredonia study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:351- 7.
 27. Fazlioglu M, Senturk T, Kumbay E, et al. Small arterial elasticity predicts the extent of coronary artery disease: relationship with serum uric acid. *Atherosclerosis* 2009;202:200-4.
 28. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R66
 29. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010 1;120:1791-9.
 30. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:170 -80.
 31. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals[J]. *Am J Kidney Dis* 2010;56:264-72.
 32. Berni A, Boddi M, Fattori EB, et al. Serum uric acid levels and renal damage in hyperuricemic hypertensive patients treated with renin-angiotensin system, blockers [J]. *Am J Hypertens* 2010, 23 :675-80.
 33. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early declining renal function in type 1 diabetes: results of 6-year follow-up [J]. *Diabetes Care* 2010.33:1337-43.
 34. Chu NF, Wang DJ, Liou SH, et al. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan[J]. *Eur J Epidemiol* 2000, 16:13-7.
 35. Mahadik SR, Deo SS, Mehtalia SD. Increased prevalence of metabolic syndrome in non-obese asian Indian-an urban-rural comparison. *Metab Syndr Relat Disord.* 2007;5(2):142-52.

第三部分

北京社区人群冠状动脉钙化进展及危险因素分析

背景

冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)作为冠状动脉粥样硬化的病理过程,是观察动脉粥样硬化的敏感指标。CT 冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)反映动脉粥样硬化斑块负荷,冠状动脉钙化进展可一定程度上反映各种危险因素随暴露时间进展所致的动脉粥样硬化的动态变化[1],研究冠状动脉钙化进展有助于进一步了解人群冠状动脉粥样硬化的自然病程。美国多种族动脉粥样硬化研究(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA)通过对 5682 例人群随访 2.5 年后显示,冠状动脉钙化进展增加未来冠心病事件(心肌梗死、需要血管重建的心绞痛、心脏骤停、心源性猝死)与冠心病硬终点事件(心肌梗死、心源性猝死)风险,且随着冠状动脉钙化进展程度增加未来冠心病事件及冠心病硬终点事件均增加[2]。冠状动脉钙化进展在 Framingham 危险分层基础上进一步增加对未来心血管事件的风险预测[3],在校正基线钙化,年龄、性别、随访间隔后钙化进展仍可独立预测全因死亡风险[4]。

有关钙化进展的研究正在进行, MESA、前瞻性军队冠状动脉钙化研究(Prospective Army Coronary Calcium, PACC)及美国人群的冠状动脉钙化流行病学研究(Epidemiology of Coronary Calcification, ECAC)与德国 HNR 研究 (Heinz Nixdorf Recall)比较等均提示冠状动脉钙化及其进展分布、危险因素对钙化进展的影响、钙化及其进展的临床意义存在种族差异[5-9],了解中国人群冠状动脉钙化进展分布,钙化进展相关危险因素及钙化进展的临床意义有助于了解我国人群冠状动脉粥样硬化病程,探讨冠状动脉粥样硬化及其进展对未来心血管事件的影响,从而制定种族特异的冠状动脉粥样硬化监测、教育及干预策略。

Huang 等人比较北京、上海、广州三地冠状动脉钙化显示北京冠状动脉钙化率及其程度高于广州及上海[10],与流行病学调查所示北方人群高血压、肥胖、血脂异常等危险因素患病率及心血管事件发病率高于南方人群结果一致[11]。本课题组 2008 年至 2010 年对北京社区人群基线研究结果显示,35-75 岁居民约 30%发生冠状动脉钙化,其中男性钙化率近 38%,女性钙化率 23%,男性及女性冠状动脉钙化分布均较广,且随着年龄增长钙化率明显增高,60 岁以上人群钙化阳性率约 60%, [12],我国无症状社区居民动脉粥样硬化负荷不容忽视。目前尚未见中国自然人群冠状动脉钙化进展分布及心血管危险因素对钙化进展影响的随访研究。本文通过对北京社区人群危险因素及冠状动脉钙化进行 2.4 年随访,描述人群冠状动脉钙化进展及其分布,分析传统心血管危险因素对钙化进展的影响,探讨与钙化进展相关的危险因素。

材料与方法

1. 研究对象

2009年12月至2010年1月与我院循证医学部流行病学研究室合作,典型抽样北京石景山西山机械厂社区具有当地户籍且在本社区长期居住的男35-74岁,女40-74岁社区居民,共1438例符合入选标准,社区居委会协助通知所入选居民于指定日期在社区卫生服务站进行现场流行病学调查,包括填写心血管危险因素问卷,人体学指标测量及血生化检查。1256例居民参加,应答率87.3%。排除已明确诊断为冠心病者39例,脑卒中57例,恶性肿瘤21例。194例因工作忙、行动不便等原因拒绝行冠状动脉CT钙化扫描者,945例接受第一次(基线)冠状动脉钙化扫描。

基线CT钙化扫描排除标准:妊娠妇女;确诊恶性肿瘤者;身体健康状况差,需要接受住院治疗者;明确诊断冠心病(心绞痛、冠状动脉支架植入术后、冠状动脉搭桥术后);持续性房颤;起搏器植入术后或人工瓣膜置换术后,以及拒绝签署知情同意书者。

2012年4月至2012年7月对完成基线现场流行病学调查的1256例居民进行随访,其中106例因工作变动、搬家等原因失访,57例拒绝,总计失访人数163例,失访率13.0%,42例死亡(包括癌症14例,心血管疾病12例,脑血管疾病11例,血液病2例,糖尿病及多器官功能衰3例)。1051参加问卷调查、人体学指标测量及血生化检查。冠状动脉钙化扫描排除冠状动脉支架植入或冠状动脉搭桥术后36例,起搏器植入1例,恶性肿瘤10例,拒绝冠状动脉钙化扫描111例,903例接受第二次冠状动脉钙化扫描。所有研究对象均签署经课题伦理委员会批准的知情同意书。

945例完成第一次冠状动脉钙化扫描者中839例完成随访,106例(11.2%)失访,排除两次检查期间冠状动脉支架植入或搭桥7例,脑卒中10例,死亡8例,最终814例(88.8%)完成随访问卷调查、人体学指标测量、血生化检查和CT冠状动脉钙化扫描。

随访CT钙化扫描排除标准:妊娠妇女;确诊恶性肿瘤者;身体健康状况差,需要接受住院治疗者;两次检查期间行冠状动脉支架植入术或冠状动脉搭桥术,起搏器植入术后或人工瓣膜置换术者,两次检查期间明确诊断脑卒中者以及拒绝签署知情同意书者。

本文对完成基线及随访冠状动脉钙化扫描的814例居民进行分析,描述该人群冠状动脉钙化进展分布,探讨北京社区自然人群心血管危险因素对冠状动脉钙化进展的影响。

2. 研究方法

(1) 现场流行病学调查

流行病学调查：由我院流行病学室统一培训的专业医务人员对研究对象采用标准化问卷调查，调查内容包括高血压、高脂血症、糖尿病诊断及治疗情况、早发心血管病家族史、吸烟史、饮酒史及冠心病、脑卒中病史及诊断、诊疗情况，及其他相关疾病及手术史，女性询问妊娠情况及月经史。询问是否同意行 CT 冠状动脉钙化扫描并预约扫描时间。

人体学指标测量：由经过培训并认证合格的调查员应用标准技术方法进行血压及身高、体重、腰围测量。血压测量：每一位研究对象在至少休息 5 分钟后由统一培训专业人员采用标准汞柱式血压计测量。研究对象取坐位，测量右上臂血压(测量前半小时内避免吸烟、饮酒、饮用含有咖啡因的饮料以及剧烈运动)，共测量 3 次，每次间隔 30 秒，取 3 次血压测量的平均值为个体血压值。身高、体重、腰围测量：受检者脱去鞋帽、外衣(仅着内衣)进行测量，体重测量精确至 0.1 kg，测量两次，取两次测量平均值为体重值；腰围为平静呼吸状态脐上 1 cm 水平的周长，腰围、身高测量精确至 0.5cm，取两次平均值作为身高、腰围值。

血液采集及保存：所有研究对象由专业培训人员采集空腹静脉血 5ml 用于测定血脂、血糖等指标。采血前确认空腹时间，空腹不足 10 小时者安排再次采血时间。血样在检查中心做初步处理，然后运至我院的流行病中心实验室，-70℃ 保存备用。

(2) 血生化指标测定

总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)测定参加美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的血脂标准化计划。血糖(Glucose, GLU)严格按照国内临床检验中心相应质量控制要求进行测定，质控通过，出据检测报告。采用日立 7020 型自动生化分析仪(日本日立公司)检测。测定方法：血清 TC、TG、HDL-C 测定均按中华医学会检验学会 1995 年血脂测定推荐方法。总胆固醇采用胆固醇氧化酶法(COD-PAP), 中生北控生物科技股份有限公司试剂盒；甘油三酯采用磷酸甘油氧化酶法(GPO-PAP)，中生北控生物科技股份有限公司试剂盒；高密度脂蛋白胆固醇采用化学修饰酶法，日本协和医药株式会社试剂盒；低密度脂蛋白胆固醇采用 Friedewald 公式计算法，血清 TG>4.52mmol/L (400mg/dL)时，不宜采用此法；空腹血糖采用葡萄糖氧化酶法(GOD-PAP)，中生北控生物科技股份有限公司试剂盒。丙氨酸氨基转移酶采用速率法，中生北控生物科技股份有限公司试剂盒。

(3) CT 冠状动脉钙化扫描

扫描前准备：所有同意行 CT 冠状动脉钙化扫描者检查前静坐 20 分钟，确认研究对象并签署 CT 冠状动脉钙化扫描知情同意书。专业人员向研究对象讲解接受检查注意事项并训练憋气，由我院 CT 室专业技术人员行钙化扫描。

扫描方案：应用美国通用电气(General Electric, GE)公司 64 排螺旋 CT(MDCT, Light speed VCT; General Electric medical system, Milwaukee, Wis)。采用前瞻性心电门控技术，扫描参数：管电压 120 kV，管电流 200 mAs，准直器宽度 0.625 mm，机架旋转时间 350 ms/周，DFOV/SFOV 为 50 cm/25 cm，矩阵 512×512，层厚 2.5 mm，扫描范围为气管隆突下至心尖部。吸气后 1 次屏气完成扫描，扫描时间 5-6s，在 70%R-R 间期±50 ms 采集数据。

钙化积分计算：采用 AW4.3 工作站 (Deep Blue, Advantage Workstation, 4.3, General Electric medical system, Milwaukee, Wis) 对扫描图像进行后处理，使用 Smart score 分析软件计算冠状动脉 Agatston 钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)。斑块 CT 值>130 HU，面积≥1 mm² 为钙化阈值，Agatston 钙化积分由钙化面积乘以 CT 峰值系数(1 分=130-200 HU，2 分=200-299 HU，3 分=300-399 HU，4 分=400 HU 以上)计算得出[10]，冠状动脉按解剖学定义分为 4 支进行：即左主干(left main, LM)、左前降支(left anterior descending artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX) 和右冠状动脉(right coronary artery, RCA)，其中对角支、中间支的钙化归入 LAD，钝缘支的钙化归入 LCX，后降支、左心室后支的钙化依据起源分别归入 RCA(右优势型)或 LCX (左优势型)，分别得出 4 支冠状动脉的 CACS，总钙化积分为 4 支冠状动脉钙化积分总和。钙化积分>0 认为存在冠状动脉钙化。

3. 主要指标定义

吸烟：调查前 30 天内吸烟。早发心血管病家族史：一级男性亲属发生冠心病时<55 岁或一级女性发生冠心病时<65 岁[13]。高血压：收缩压≥140 mm Hg 和(或)舒张压≥90 mm Hg 或既往诊断为高血压接受降压药物治疗者。血压控制正常指收缩压<140mmHg 且舒张压<90 mmHg。糖尿病：空腹血糖≥7.0 mmol/L 或既往诊断糖尿病接受降糖治疗者。血糖控制正常指空腹血糖<7.2mmol/L。高胆固醇血症定义为 TC≥240 mg/dl，或既往诊断为高胆固醇血症且接受药物治疗者。体重指数(Body Mass Index, BMI)=体重(kg)/身高²(m²)。钙化进展[14]定义为随访总钙化积分(CACS_{FU})的平方根与基线总钙化积分(CACS_{BL})的平方根之差大于 2.5，即 $\sqrt{CACS_{FU}} - \sqrt{CACS_{BL}} > 2.5$ 。年钙化积分进展为随访钙化积分与基线钙化积分之差除以随访时间，即 $(CACS_{FU} - CACS_{BL}) / \text{随访时间(年)}$ 。

4、统计学处理

采用 SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois)进行数据分析。正态

分布资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间的比较采用 t 检验, 组间率的比较采用卡方检验。各组 CACS 分别用 $\bar{x} \pm s$ 及第 50, 75 百分位数(50th, 75th)表示, 组间 CACS 的比较采用非参数检验(Mann -Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis H 检验)。以钙化进展为事件, 采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归分析各危险因素对钙化进展的风险比(hazard ratio, HR)。所有的 P 值均为双侧, $P < 0.05$ 表示有差异有统计学意义。

结果

完成基线钙化的 945 例中 839 例完成随访, 中位随访时间 2.40 年(2.21-2.61 年)。839 例完成随访者与 106 例失访者年龄、性别、体重指数、吸烟、高血压、糖尿病、高胆固醇血症患病率, 基线钙化率及基线钙化积分分布无明显差异 (见表 1)。

表 1 完成随访者与失访者一般资料比较

	随访 (n=839)	失访 (n=106)	p
男性	412 (49.1)	59 (55.7)	0.203
年龄 (岁)	55.50 ± 10.19	55.84 ± 9.61	0.096
高血压	337 (40.2)	46 (43.4)	0.523
高胆固醇血症	105 (12.5)	11 (10.4)	0.527
糖尿病	86 (10.3)	9 (8.5)	0.570
早发心血管病家族史	206 (24.6)	22 (20.8)	0.389
吸烟	283 (33.7)	38 (35.8)	0.664
BMI (kg/m ²)	24.89 ± 3.25	25.33 ± 3.85	0.820
钙化率	287 (34.2)	42 (39.6)	0.270
基线 CACS	91.6 ± 291.9	130.6 ± 323.5	0.164

备注: 表中正态分布资料以均数±标准差描述, 计数资料采用绝对值(率)描述; BMI(Body mass index)为体重指数; CACS(coronary artery calcium score)指冠状动脉钙化积分。

1. 钙化进展组与无进展组一般资料比较

本组 814 例随访者 213 例(26.2%) 发生冠状动脉钙化进展(男 34.3% vs. 女 18.2%, $p < 0.001$)。与无进展组比较, 钙化进展组男性多(64.8% vs. 43.8%, $p < 0.001$), 年龄大(59.52 ± 10.02 岁 vs. 54.35 ± 8.99 岁, $p = 0.001$), 吸烟率高(47.4% VS. 28.8%, $p < 0.001$), 糖尿病发病率高(20.7% vs. 6.7%, $p < 0.001$), 高血压发病率高(53.5% VS. 33.9%, $p < 0.001$), 高胆固醇血症发病率高(17.8% VS. 10.2%, $p = 0.003$), 早发心血管病家族史阳性率高(25.3% VS. 22.1%, $p < 0.001$)(见表 2)。

表 2. 钙化进展组与无进展组一般资料比较

	无进展组(n = 601)	进展组(n = 213)	P
男性	263 (43.8)	138 (64.8)	<0.001
年龄(岁)	54.35±8.99	59.52±10.02	0.001
糖尿病	40 (6.7)	44 (20.7)	<0.001
糖尿病治疗率	16 (40)	27 (61.4)	<0.001
糖尿病控制率	16 (40)	16 (36.4)	0.732
早发心血管病家族史	152 (22.1)	47 (25.3)	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.68±3.27	25.49±3.16	0.954
高血压	204 (33.9)	114 (53.5)	<0.001
高血压治疗率	120 (58.8)	89 (78.1)	<0.001
高血压控制率	62 (30.4)	35 (30.7)	0.954
高胆固醇血症	61 (10.2)	38 (17.8)	0.003
高胆固醇血症治疗率	4 (6.6)	5 (13.2)	0.267
高胆固醇血症控制率*	-	-	-
吸烟	173 (28.8)	101 (47.4)	<0.001

备注：表中正态分布资料以均数±标准差描述，计数资料采用绝对值(率)描述；*本组人群高胆固醇血症治疗总人数仅 9 人，故未列出高胆固醇血症控制率及期比较结果；BMI(Body mass index)为体重指数。

2. 钙化进展的性别、年龄分布

各年龄段女性及 65 岁以下男性钙化进展率随年龄增加呈增长趋势($p<0.05$)，与 55-64 岁组比较，>65 岁男性钙化进展率无明显增加(40.4% vs. 40.7%， $p=0.963$)，但其钙化进展程度明显高于 55-64 岁组($23.3\pm 47.2\text{AU}$ vs. $50.2\pm 83.4\text{AU}$ ， $p=0.003$)。女性钙化进展率随年龄增长趋势较男性大(见图 1)。

65 岁以下各年龄段男性钙化进展率及年钙化积分进展均高于女性，35-44，45-54，55-64 岁年龄组男女钙化进展率分别为 25% vs.0% ， 30.9% vs.7.2%， 40.4% vs.19.8% (p 值均 <0.05)，年钙化积分进展分别为 $4.9\pm 12.7\text{AU}$ vs. $0.2\pm 0.6\text{AU}$ ， $22.6\pm 80.6\text{AU}$ vs. $2.8\pm 19.6\text{AU}$ ， $23.3\pm 47.2\text{AU}$ vs. $12.4\pm 47.6\text{AU}$ (p 值均 <0.05)。男性及女性>65 岁组钙化进展率为 44.3% vs. 40.7%，年钙化积分进展 $50.2\pm 83.4\text{AU}$ vs. $37.9\pm 99.6\text{AU}$ (p 值均 >0.05)(见表 3)。图 2a-b 为 1 例随访钙化积分进展病例。

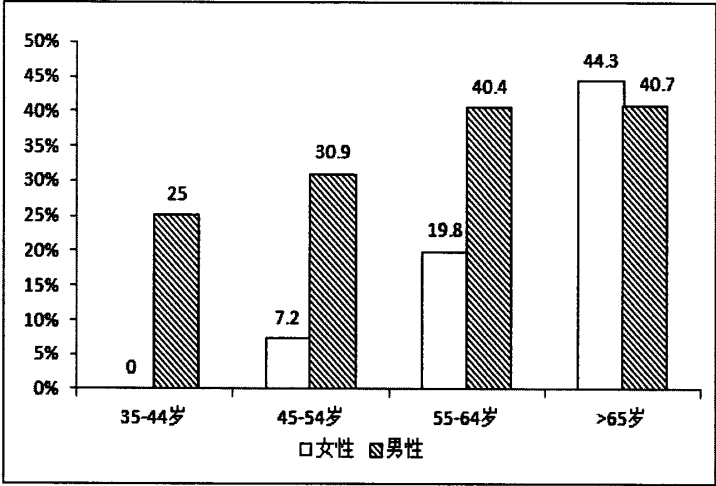


图 1. 按年龄、性别分组钙化进展率分布

表 3. 按年龄、性别分组钙化积分进展分布

		男性			女性			P
		CACS	50th	75th	CACS	50th	75th	
CACS	35-44	11.9±31.2	0	6	0.45±1.5	0	0	0.038
进展	45-54	54.0±191.9	0	32	6.7±47.7	0	0	<0.001
	55-64	56.2±114.1	1	59	29.3±113.5	0	8	<0.001
	>65	118.0±194.3	24	146.5	92.1±247.3	20	79.8	0.146
CACS	35-44	4.9±12.7	0	2.5	0.2±0.6	0	0	0.04
进展/	45-54	22.6±80.6	0	13.2	2.8±19.6	0	0	<0.001
	55-64	23.3±47.2	0.4	24.7	12.4±47.6	0	3.3	<0.001
	>65	50.2±83.4	10.3	63.9	37.9±99.6	8.4	33	0.274

备注：钙化积分为非正态分布，表中分别用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)及第 50 百分位数(50th)，第 75 百分位数(75th)表示；P 为各年龄段男女两组钙化积分进展比较结果。



图 2a



图 2b

图 2a-b 显示 1 例钙化积分进展病例，50 岁女性，既往有糖尿病，高血压，高脂血症病史，2009 年 12 月 19 日冠状动脉钙化扫描各支冠状动脉未见钙化，2012 年 4 月 22 日随访(随访间隔 855 天)钙化积分 636AU。

3. 危险因素对钙化进展的影响

以钙化积分进展为“终点事件”，单因素 Cox 回归分析对心血管危险因素对钙化进展的影响，男性、增龄、肥胖、糖尿病、高血压、吸烟、糖尿病治疗及高血压治疗为冠状动脉钙化进展危险因素(p 均 <0.001)；纳入性别、年龄、糖尿病、糖尿病治疗、高血压、高血压治疗、高胆固醇血症、体重指数、吸烟后的多因素 Cox 回归分析显示，仅年龄($HR=1.06$, $95\%CI[1.04-1.07]$)，男性($HR=1.57$, $95\%CI [1.08-2.30]$)，糖尿病($HR=1.98$, $95\%CI [1.16-3.39]$)，高血压 ($HR= 1.27$, $95\%CI [1.10-2.01]$)，吸烟($HR= 1.71$, $95\%CI [1.19-2.45]$)具有统计学意义(P 均 <0.01)(见表 4，图 3)。

表 4. 危险因素对钙化进展影响的单因素及多因素 Cox 回归分析

	单因素Cox回归	P	多因素Cox回归	P
	HR (95%CI)		HR (95%CI)	
男性	2.12(1.60-2.82)	<0.001	1.57(1.08-2.30)	0.020
年龄 (岁)	1.05(1.04-1.07)	<0.001	1.06(1.04-1.07)	<0.001
糖尿病	3.04(2.17-4.25)	<0.001	1.98(1.16-3.39)	0.012
糖尿病治疗	3.22(2.15-4.82)	<0.001	1.15(0.52-2.54)	0.724
冠心病家族史	0.90(0.65-1.26)	0.544	-	-
体重指数 (kg/m ²)	1.06(1.02-1.10)	0.004	0.95(0.90-1.01)	0.077
高血压	1.80(1.38-2.36)	<0.001	1.27(1.10-2.01)	0.026
高血压治疗	2.10(1.60-2.76)	<0.001	1.41(0.89-2.25)	0.143
高胆固醇血症	1.39(0.98-1.98)	0.064	1.25(0.89-2.25)	0.143
高胆固醇血症治疗*	-	-	-	-
吸烟	1.93(1.47-2.53)	<0.001	1.71(1.19-2.45)	0.003

备注：*本人群高胆固醇血症治疗总数仅 9 人，故高胆固醇血症治疗对钙化进展影响未纳入分析；多因素 Cox 回归为纳入性别、年龄、糖尿病、糖尿病治疗、高血压、高血压治疗、高胆固醇血症、体重指数、吸烟后的多因素回归分析。

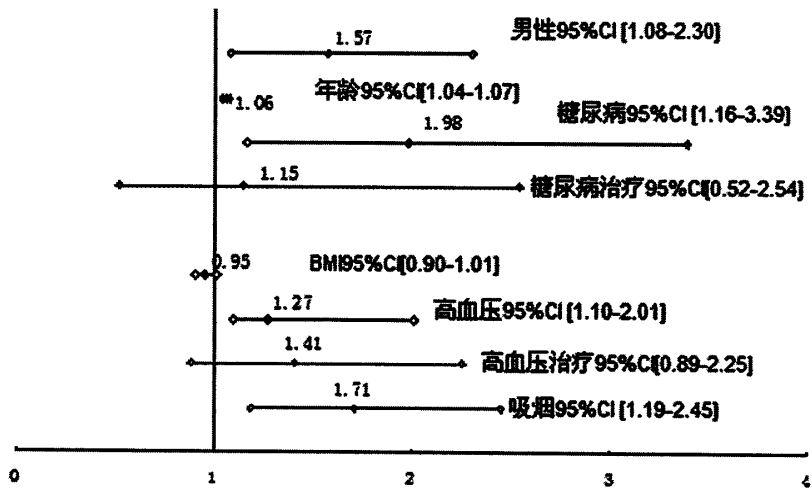


图 3. 多因素 Cox 回归分析各危险因素对钙化进展的风险(森林图)

讨论

冠状动脉钙化程度反映动脉粥样硬化斑块负荷,冠状动脉钙化进展反映各危险因素随暴露时间所致的动脉粥样硬化斑块负荷动态变化。目前有关冠状动脉钙化的研究较多,均显示冠状动脉钙化为冠心病事件的独立危险因素,有助于人群危险分层,在 Framingham 传统危险因素基础上对人群进一步进行危险分层[15],增加对未来发生心血管事件及全因死亡的预测价值[16]。我国流行病学调查表明:糖尿病、高血压、高血脂、肥胖等患病率较高,知晓率、治疗率及控制率较低[17,18],随着我国老年人口逐渐增多,展开有关自然人群冠状动脉钙化及其进展的流行病学调查研究,并进一步分析冠状动脉钙化及钙化进展的分布及其未来心血管事件的意义十分必要。本课题组 2008 年至 2010 年对 35-75 岁北京社区人群冠状动脉钙化研究显示,人群总体冠状动脉钙化率 29.9% (男性 37.6%, 女性 23.1%) [12]。本文为对部分社区自然人群冠状动脉钙化的进一步随访研究,旨在分析人群冠状动脉钙化进展特点及其进展速度,探讨影响我国人群中影响冠状动脉钙化进展的危险因素。

美国多种族人群动脉粥样硬化研究(MESA)对 5756 例多种族人群随访 2.4 年,其中 12% 为中国人,研究显示各种族人群新发钙化及钙化进展均随年龄增长,基线有钙化者同年龄段男性平均钙化积分进展较女性高 17-20 分[19]。本研究显示我国 35-75 岁社区自然人群随访 2.4 年,近 1/3 发生冠状动脉钙化进展,65 岁以下男女钙化进展率随年龄增长,65 岁以下各年龄段男性进展均高于女性,65 岁以上男女钙化进展率差异无统计学意义;65 岁以下男女钙化积分进展程度随年龄呈增长趋势,且各年龄段男性钙化进展程度均高于女性。本课题组对北京社区自然人群的钙化研究结果均显示,男女钙化率及钙化积分均随年龄呈增长趋势(p 均 <0.05),60 岁以下各年龄段男性钙化率均高于女性,60 岁以上则无明显差异,男性 58.8%, 女性 48.0% ($P>0.05$),与 Jiang 等对南京人群研究结果一致,本文显示我国自然人群钙化进展随年龄增长趋势及性别分布差异结果一致。女性随年龄钙化进展率增长较男性大,女性每 10 年钙化进展率增长约 1.5 倍,男性钙化进展率随着年龄增长变化较小,导致 >60 岁人群男女钙化进展率性别间差异消失。老年人心血管危险因素对钙化的影响减小[20],且 60 岁以上女性由于绝经而失去雌激素的保护作用[21,22],其钙化进展风险增长趋势较绝经前女性更明显,男女钙化进展性别差异逐渐减小。

北京社区人群分析显示男女冠状动脉钙化进展起始年龄存在差异,35-44 岁女性钙化进展率为 0,该年龄段男性则存在钙化进展,研究表明男性 40 岁左右开始出现冠状动脉钙化,而女性出现冠状动脉钙化年龄约晚于男性 10 年,多数女性 50 岁左右开始出现冠状动脉钙化[23],因此推测冠状动脉钙化进展也存在这种差异,女性出现钙化进展较男性晚约 10 年,但由于本研究 45 岁以下女性人数较少,45 岁以下人群钙化进展是否存在性别差异还需进一步研究证实。

本研究纳入性别、年龄、糖尿病、糖尿病治疗、高血压、高血压治疗、体重指数、吸烟的多因素 logistic 回归分析显示年龄、男性、糖尿病、高血压、吸烟为冠状动脉钙化进展危险因素，其中糖尿病为最强冠状动脉钙化进展预测因子。这与国外其他研究结果一致，MESA 对 5756 例研究对象随访冠状动脉钙化进展分析示：年龄、男性、高血压、高胆固醇血症、糖尿病、吸烟、冠心病家族史、吸烟、肥胖等均增加冠状动脉钙化进展的风险，且人群钙化进展存在种族差异，白种人最高，其次为黑人，亚裔美国人基线无钙化者新发钙化率及基线钙化者钙化进展程度均最低[19]。Kawakubo 等对 828 例多种族人群随访 7 年，显示年龄、高密度脂蛋白胆固醇、糖尿病、肥胖为钙化进展危险因素[7]。不同研究报道的各项心血管危险因素对钙化进展的影响并不完全相同，这可能与各研究人群基线特征、随访时间、钙化进展评价标准等不一致有关。但研究均显示随年龄增加钙化进展风险加大、加快，且男性高于女性，糖尿病、高血压为主要的钙化进展危险因素，与本研究结果一致，肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征及糖尿病患者各种代谢因素相互作用，促进冠状动脉钙化及其进展。

本研究单因素 Cox 回归分析显示糖尿病治疗、高血压治疗为钙化进展危险因素，这并不意味着糖尿病及高血压治疗增加冠状动脉钙化风险，而是由于进行糖尿病及高血压治疗者与未治疗者比较血压及血糖水平高，症状较重，病程较长，这种差异可能掩盖甚至超过高血压及糖尿病治疗带来的益处，本文进一步多因素回归分析后显示高血压治疗及糖尿病治疗并不增加钙化进展风险。MESA 的多个研究结果亦显示类似结果，包括糖尿病治疗、高血压治疗及血脂异常治疗均显示为冠状动脉钙化进展的危险因素[19]。INSIGHT 研究(International Nifedipine Study: Intervention as Goal for Hypertension Therapy) 对 201 例患者随访 3 年，发现与服用阿米洛利或氢氯噻嗪相比，服用硝苯地平可明显抑制冠状动脉钙化的进展(78%比 40%, $p=0.02$) [24]，高血压及糖尿病治疗可降低冠心病发病率及改善远期预后，但其是否能延缓或阻止冠状动脉钙化进展还需进一步研究证实，他汀类研究显示他汀减少心脏事件的发生，但阿托伐他汀治疗与安慰剂对照并不能延缓钙化进展[25,26]，考虑可能他汀类可能通过作用于非钙化斑块减少冠心病事件的发生，类似或其他作用也可能解释高血压或糖尿病治疗降低心血管事件而非通过阻止或延缓冠状动脉钙化进展降低冠心病发病率及改善远期预后。

限度：本研究为随访研究，由于更换家庭住址等原因，存在一定人群的失访，但通过随访人群与失访者基线资料比较显示失访者与随访者基线危险因素及冠状动脉钙化率及钙化程度无明显差异。冠状动脉钙化进展与年龄、种族及随访时间相关，本研究仅纳入北京社区人群，且随访时间较短，仅能在一定程度上反映短期内我国北方汉族人群冠状动脉钙化进展，未来仍需进一步扩大样本量，纳入多民族不同地域人群，延长随访时间，分析钙化进展对未来心血管事件的影响。

结论

814 例北京社区居民随访 2.4 年 26%发生冠状动脉钙化进展，男女钙化进展随年龄增加均呈增长趋势，女性随年龄增长钙化进展率增长较男性大，65 岁以下各年龄段钙化进展率及进展程度男性高于女性，65 岁以上男女钙化进展率无明显差异，但男性钙化进展程度仍高于女性。多因素分析显示男性、年龄增长、糖尿病、高血压、吸烟增加钙化进展的风险。

参考文献

1. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, et al. Coronary Artery Calcium Progression: An Important Clinical Measurement? J Am Coll Cardiol. 2010;56:1613-22.
3. Matthew J. Budoff, John E. Hokanson, Khurram Nasir, MD, et al. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. JACC Cardiovasc Imaging. 2010; 3:1229-36.
4. Raggi P, Cooil B, Shaw LJ, Aboulhson J, Takasu J, Budoff M, Callister TQ. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. Am J Cardiol. 2003; 92: 827-829.
5. Matthew J. Budoff, Rebekah Young, Victor A. Lopez, et al. Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events : MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Journal of the American College of Cardiology , 2013;61(12): 1231-39.
6. Weiyi Tang, Robert C. Detrano, Oleh S. Brezden, et al. Racial differences in coronary calcium prevalence among high-risk adults. The American Journal of Cardiology 1995, 75 (16):1088-1091
7. Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Circulation, 2005, 111 (10): 1313-1320.
8. Kawakubo M, LaBree L, Xiang M, et al. Race-ethnic differences in the extent, prevalence, and progression of coronary calcium. Ethnic Dis. 2005;15(2):198-204.
9. Axel Schmermund A, Nils Lehmann B, Lawrence F. Bielak, et al. Comparison of subclinical coronary atherosclerosis and risk factors in unselected populations in Germany and US-America. Atherosclerosis. 2007;195(1):e207-e216.
10. Erbel R., Delaney J.A.C., Lehmann N. et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). European Heart Journal. 2008;29(22):2782-2791.
11. Jie Huang, Yang-Feng Wu, Xiao-Qing Liu, et al. Subclinical atherosclerosis in northern and southern China: the Chinese paradox. Journal of Geriatric Cardiology (2011) 8: 72 -77
12. 十六省市心血管病人群监测(MONICA 方案) 协作组. 十六省市急性冠心病事件流行病学概况 [J] 中华流行病学杂志, 1993, 14(1):10-13.
13. 陈雄彪, 吕滨, 鲁锦国等. 北京社区自然人群冠状动脉钙化的多排螺旋 CT 初步

- 研究。岭南心血管病杂志.2010,16:99-102.
14. 中国成人血脂异常防治指南 2007.中华心血管病杂志。2007, 35:390-409.
 15. Harvey S. Hecht, Matthew J. Budoff, Daniel S. Berman, et al. Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. *Am Heart J* 2006; 151:1139-46
 16. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1397-406.
 17. Graham G, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Impact of coronary artery calcification on all-cause mortality in individuals with and without hypertension. *Atherosclerosis*. 2012; 225:432-7.
 18. Jia Shen, Abhinav Goyal, Laurence Sperling. The Emerging Epidemic of Obesity, Diabetes, and the Metabolic Syndrome in China. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012: 178675.
 19. Ge K. The Dietary and Nutritional Status of Chinese Population: 1992 National Nutrition Survey, vol. 1. People's Medical Publishing House: Beijing, 1996.
 20. Richard A. Kronmal, Robyn L. McClelland, Robert Detrano, et al. Risk Factors for the Progression of Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Subjects : Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2007; 115:2722-30.
 21. Anne B. Newman, Barbara L. Naydeck, Kim Sutton-Tyrrell, et al. Coronary Artery Calcification in Older Adults to Age 99: Prevalence and Risk factors. *Circulation*, 2001, 104:2679-84.
 22. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation*, 2001.104:412-17.
 23. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356:2591-2602.
 24. Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, et al. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race and sex. *Lab Invest*.1968; 18:509-26.
 25. Motro M, Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension*. 2001;37(6):1410-3.
 26. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, et al. Progressive coronary calcification despite

- intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart*. 2006; 92 (9):1207-12.
27. Terry JG, Carr JJ, Kouba EO, et al. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from the coronary artery calcification treatment with zocor [CATZ] study). *Am J Cardiol*. 2007;99(12):1714-7.

第四部分

北京与广州社区人群冠状动脉钙化比较

背景

冠心病(coronary heart disease, CHD), 又称冠状动脉粥样硬化性心脏病, 其基本病变为冠状动脉粥样硬化。冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)是冠状动脉粥样硬化的病理过程, 是观察动脉粥样硬化的敏感指标。多排螺旋 CT(multi-detector Computed Tomography, MDCT)所检测的 CAC 能敏感反映冠状动脉粥样硬化的存在, Rumberger 等通过尸检与 EBCT 对照发现 CAC 总量与病理所示粥样硬化斑块呈线性强相关($r=0.9$), CAC 对于粥样硬化斑块的特异性将近 100%[1,2]。冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)及其分布一定程度上反映冠状动脉粥样硬化严重程度及病变范围, 目前的观点认为 CAC 总量反映了冠状动脉粥样硬化的整体负荷[3]。冠状动脉钙化作为是冠状动脉粥样硬化的标志之一, 是对冠状动脉粥样硬化负荷程度及范围的一种直接测量。多项研究显示冠状动脉钙化不仅增加未来心血管病事件的发病风险, 也可预测脑卒中及全因死亡等事件[4-7]。

中国多省市心血管病人群监测协作研究(MONIC)显示我国心血管病发病率存在明显地区差异, 北方省市心血管病发病率普遍高于南方省市, 尽管各项研究显示北方高血压、体重指数、糖尿病、代谢综合征、吸烟等心血管危险因素明显高于南方[8-10], 但南北方危险因素的差异仅能部分解释这种心血管病发病率的南北的差异, 研究两地冠状动脉粥样硬化是否差异可能有助于进一步了解不同地域、人群心血管发病率存在差异的原因。

本文以冠状动脉钙化为指标, 描述以广州番禺居民为代表的南方人群及以北京石景山居民为代表的北方人群冠状动脉粥样硬化钙化的分布, 比较两地人群冠状动脉钙化的差异, 可能有助于了解我国南北方人群心血管疾发病率的差异的原因。

对象与方法

1. 研究对象

2007 年 12 月至 2008 年 4 月与广东省人民医院合作,选取于广州市番禺区居住并具当地户籍的 45 岁以上既往无冠心病及外周血管病、脑卒中病史居民,并同意行冠状动脉钙化扫描者,由社区居委会协助通知于指定日期于广东省人民医院放射科行心血管病危险因素问卷调查及人体学指标测量及冠状动脉钙化扫描,最终 180 例居民流行病学调查及冠状动脉钙化扫描。

同期与我院流行病研究室合作,典型抽样北京市石景山区居住且具有当地户籍的 45 岁以上居民,由社区居委会协助通知于指定日期于广东省人民医院放射科行心血管病危险因素问卷调查及人体学指标测量及冠状动脉钙化扫描,最终 245 例居民流行病学调查及冠状动脉钙化扫描。

排除标准:妊娠妇女;确诊恶性肿瘤者;身体健康状况差,需要接受住院治疗者;持续性房颤;起搏器植入术后或人工瓣膜置换术后,以及拒绝签署知情同意书者。

2. 研究方法

(1) 危险因素问卷调查

由统一培训的专业医务人员对研究对象采用标准化问卷调查,调查内容包括高血压、血脂异常、糖尿病诊断及治疗情况、早发心血管病家族史、吸烟史及冠心病、脑卒中病史及诊断、治疗情况,及其他相关疾病及手术史,女性询问是否妊娠。

(2) 人体学指标测量

由经过培训并认证合格的调查员采用标准技术方法进行血压及身高、体重、腰围测量。血压测量:每一位研究对象在至少休息 5 分钟后由统一培训专业人员采用标准汞柱式血压计测量[11]。研究对象取坐位,测量右上臂血压(测量前半小时内避免吸烟、饮酒、饮用含有咖啡因的饮料以及剧烈运动),共测量 3 次,每次间隔 30 秒,取 3 次血压测量的平均值为个体血压值[收缩压/舒张压: systolic blood pressure(SBP)/ diastolic blood pressure(DBP)]。体重测量:受检者脱去鞋帽、外衣(仅着内衣)进行测量,体重测量精确至 0.1 kg,测量两次,取两次测量平均值为体重值。身高测量精确至 0.5cm,取两次测量平均值作为身高值。

(3) CT 冠状动脉钙化扫描

扫描前准备:所有同意行 CT 冠状动脉钙化扫描者检查前静坐 20 分钟,确认研究对象并签署 CT 扫描知情同意书。专业人员向研究对象讲解接受检查注意事项并训练憋气,由 CT 室专业技术人员行钙化扫描。

扫描方案:我院及广东省人民医院采用统一 CT 设备及扫描方案。采用美国通用电气(General Electric, GE)公司 64 排螺旋 CT(MDCT, Light speed VCT; General Electric medical system, Milwaukee, Wis),前瞻性心电门控触发技术,扫描参数:

管电压 120 kV, 管电流 200 mAs, 准直器宽度 0.625mm, 机架旋转时间 350 ms/周, DFOV/SFOV 为 50cm/25 cm, 矩阵 512×512, 层厚 2.5mm, 扫描范围为气管隆突下至心尖部。吸气后 1 次屏气完成扫描, 扫描时间 5-6S, 在 70%R-R 间期±50 ms 采集数据。

钙化积分计算: 所有图像传至我院, 由专业人员统一计算钙化积分。采用 AW4.3 工作站 (Deep Blue , Advantage Workstation, 4.3, General Electric medical system, Milwaukee, Wis) 对扫描图像进行后处理, 使用 Smart score 分析软件计算冠状动脉 Agatston 钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)。斑块 CT 值>130 HU, 面积 $\geq 1 \text{ mm}^2$ 为阈值, Agatston 钙化积分由钙化面积乘以 CT 峰值系数(1 分=130-200 HU, 2 分=200-299 HU, 3 分=300-399 HU, 4 分=400 HU 以上)计算得出[12], 冠状动脉按解剖学定义分为 4 支进行: 即左主干(left main, LM)、左前降支(left anterior descending artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX) 和右冠状动脉(right coronary artery, RCA), 其中对角支、中间支的钙化归入 LAD, 钝缘支的钙化归入 LCX, 后降支、左心室后支的钙化依据起源分别归入 RCA (右优势型)或 LCX (左优势型), 分别得出 4 支冠状动脉的 CACS, 总钙化积分为 4 支冠状动脉钙化积分总和。钙化积分>0 认为冠状动脉钙化阳性。

3. 主要指标定义

高血压: 收缩压 $\geq 140 \text{ mm Hg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mm Hg}$ 或既往诊断为高血压且正在接受降压药物治疗者。糖尿病、血脂异常为问卷调查存在明确诊断的糖尿病、血脂异常病史。早发心血管病家族史: 一级男性亲属发生冠心病时<55 岁或一级女性发生冠心病时<65 岁[13]。吸烟定义为调查前 30 天内在吸烟。体重指数(BMI)=体重(kg)/身高² (m²)。

4. 统计学处理

采用 SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois) 进行数据分析。正态分布资料描述采用均数±标准差, 组间均数比较采用 t 检验; 计数资料采用绝对值及率描述, 组间率的比较采用 χ^2 检验。 CACS 为描述采用均数±标准差及第 25 百分位数(25th), 第 50 百分位数(50th), 第 75 百分位数(75th), 第 90 百分位数(90th)。组间 CACS 的比较采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)。对钙化积分>0 者采用 CACS 自然对数转换即 LNCACS 分析钙化程度随年龄增长趋势。所有 P 均为双侧, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

本研究最终纳入北京社区居民 245 例，平均 57.3 岁，男性 131 例(53.5%)，广州社区居民 180 例，平均 58.5 岁，男性 105 例(58.3%)，两人群年龄及性别构成无明显差异(p 均 >0.05)。

1. 北京及广州人群危险因素比较

北京人群总体及男性高血压患病率，糖尿病病史，吸烟率，早发心血管家族史及体重指数明显高于广州人群(p 均 <0.05)，血脂异常病史虽较广州人群偏高，但差异无统计学意义(p 均 >0.05)，两地女性比较仅体重指数北京女性高于广州女性，余心血管危险因素无明显差异(p 均 >0.05)(见表 1)。

表 1. 北京、广东社区人群总体及男性、女性危险因素比较

	总体		男性		女性	
	北京 (n= 245)	广州 (n= 180)	北京 (n=131)	广州 (n= 105)	北京 (n= 114)	广州 (n= 75)
年龄 (岁)	57.3 $\pm$ 6.2	58. 5 $\pm$ 6.8	57.2 $\pm$ 6.6	58.6 $\pm$ 7.1	57.4 $\pm$ 5.6	58.2 $\pm$ 6.4
BMI (kg/m ²)	25.2 $\pm$ 2.8	23.4 $\pm$ 3.3 *	25.4 $\pm$ 2.8	23.2 $\pm$ 2.9 *	25.0 $\pm$ 2.8	23.7 $\pm$ 3.8 *
高血压	105(42.9)	59 (32.7) *	62 (47.3)	36 (34.3) *	43(37.7)	23(30.7)
糖尿病	28 (11.4)	9 (5.0) *	14(10.7)	5(4.8)	14(12.3)	4(5.3)
血脂异常	74 (30.2)	50 (27.8)	38(29)	30(28.6)	36(31.6)	20(26.7)
早发心血管	55 (22.4)	25 (11.3) *	28(21.4)	14(13.3) *	27(23.7)	11(14.7)
病家族史						
吸烟	85 (34.7)	59 (32.8) *	83(63.4)	59(56.2) *	2(1.8)	0

备注：表中年龄以均数 $\pm$ 标准差描述，计数资料采用绝对值(率)描述；BMI 为体重指数；* 为北京与广州人群总体、男性、女性危险因素比较 $p<0.05$ ，差异有统计学意义。

2. 北京、广东人群总体及男性、女性冠状动脉钙化分布

北京人群总体冠状动脉钙化率(37.6% vs. 26.1%)及钙化阳性者钙化积分(中位数 53.5AU vs. 20AU)明显高于广州人群(p 均 <0.05)。进一步分析北京男性钙化率(48.1% vs. 32.4%)及钙化积分(中位数 77 AU vs. 20.5 AU)均高于广州男性(p 均 <0.05)，北京女性钙化率(25.4% vs. 17.3%)及钙化积分(中位数 35 AU vs. 17AU)虽较广州女性偏高，但差异无统计学意义(p 均 >0.05)(见表 2)。按 CACS 0, 1-30, 31-100, >100 分组，广州及北京人群总体及男女钙化积分分布见图 1，北京总体 CACS >0 (37.6% vs. 25.6%， $P=0.009$) 及 CACS >30 (23.7% vs. 9.5%， $P<0.001$) 者所占比例均高于广州总体，进一步按性别分析北京男性 CACS >0 (48.1% vs.31.4%， $P=0.01$)及

CACS>30(32.1% vs.10.5%, P<0.001) 者所占比例明显高于广州男性, 北京女性 CACS>0(25.4% vs. 17.3%, P=0.190) 及 CACS >30 者(14% vs. 8%, p=0.206)所占比例虽高于广州女性, 但差别均无统计学意义。

表 2. 北京广州人群总体及男性、女性钙化阳性者钙化积分比较

	总体		男性		女性	
	北京	广州	北京	广州	北京	广州
	(n=92)	(n=47)	(n=63)	(n=34)	(n=29)	(n=13)
CACS	164.9±325.1	64.0±121.9 [*]	207.2±380.6	65.8±136 [*]	72.9±100	59.4±79.4
25th	22	7	23	5.8	15.5	9.5
50th	53.5	20	77	20.5	35	17
75th	133.5	80	165	68.8	94	92
90th	442	192.8	728	200	228	190

备注：CACS 钙化积分：25th 第 25 百分位数，50th 第 50 百分位数，75th 第 75 百分位数，90th 第 90 百分位数；* 表示北京及广州两地钙化积分比较 P<0.05，差别有统计学意义。

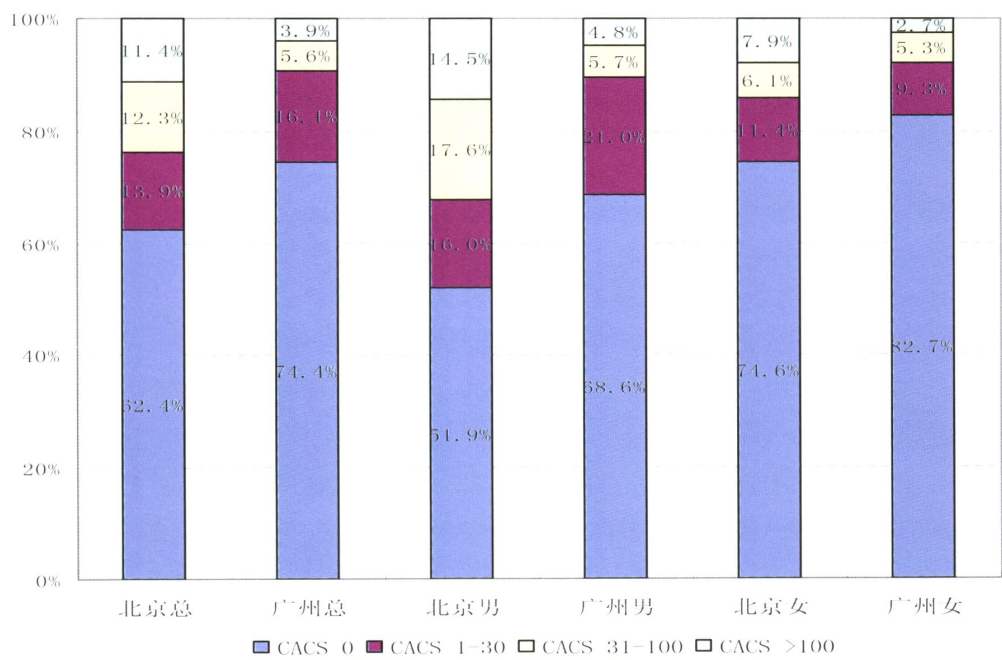


图 1. 北京及广州人群冠状动脉钙化积分分布(备注：CACS 钙化积分)

3. 北京、广东人群冠状动脉钙化随年龄增长趋势

北京及广州人群钙化率及钙化程度(钙化阳性者钙化积分, 以 $LN(CACS)$ 表示)均随年龄增长呈上升趋势, 总体及男性、女性各年龄段北京人群及钙化率及钙化程度均高于广州人群, 两地男性钙化率及钙化程度增长趋势相似, 但女性钙化率及钙化程度随年龄增长趋势存在差异, 广州女性钙化率及钙化程度随年龄增长趋势高于北京女性, 两地女性差异随年龄增长逐渐减小(图 2a-c,图 3a-c)。

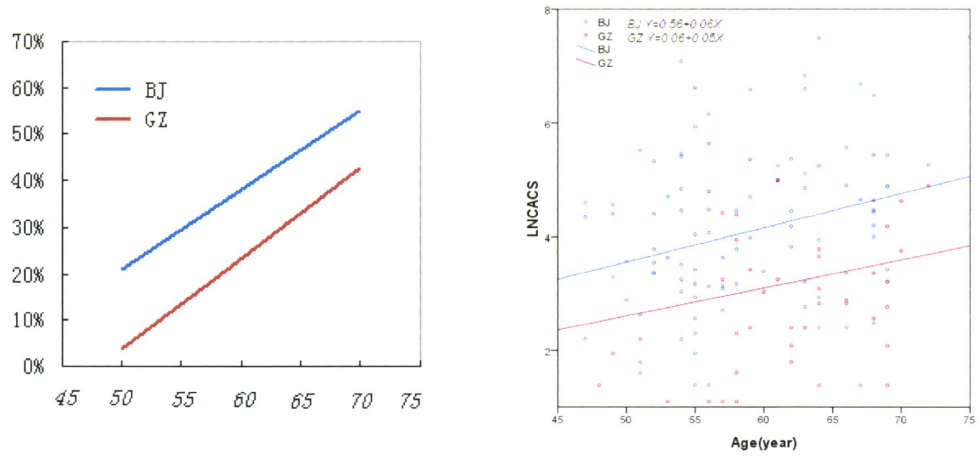


图 2a 北京及广州总体钙化率随年龄增长趋势 3a 北京及广州总体钙化程度随年龄增长趋势

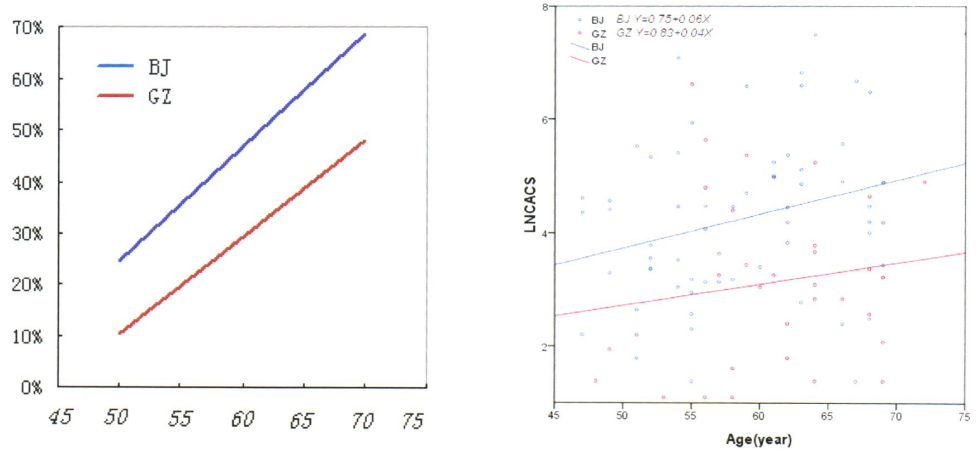


图 2b 北京及广州男性钙化率随年龄增长趋势 3b 北京及广州男性钙化程度随年龄增长趋势

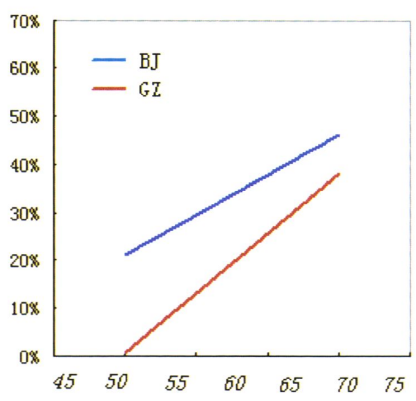
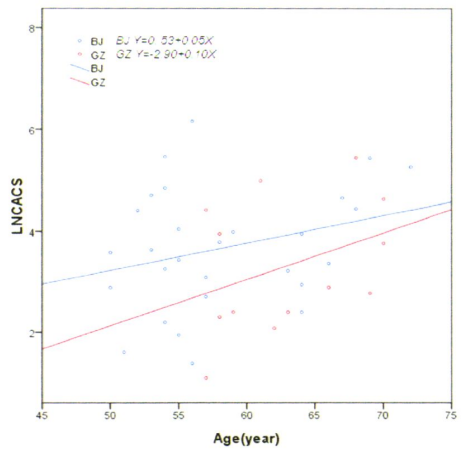


图 2c 北京及广州女性钙化率随年龄增长趋势



3c 北京及广东女性钙化程度随年龄增长趋势

讨论

目前全球范围内冠心病均为危害人类健康的主要疾病,我国心血管疾病患者人数已超过 2.7 亿,成为城市及农村人口的第一大死因。冠状动脉粥样硬化为冠心病的病因,其最早病变发生在儿童时期,发病多在中老年,期间经历漫长的亚临床动脉粥样硬化病变过程,对冠状动脉粥样硬化自然病程发生、发展及转归的观察有助于进一步明确冠心病的发病的病因,指导干预措施制定方向,且早期发现动脉粥样硬化病变并对动脉粥样硬化负荷较重者早期生活方式干预或必要时药物干预(冠心病的一级预防),可能有助于减少冠心病的发生。流行病学调查显示我国北方省市心血管病发病率普遍高于南方省市,最高和最低地区发病率之比男性北方为南方的 17 倍,女性北方为南方的 19 倍[1],虽多项调查结果显示北方人群多项传统心血管危险因素患病率高于南方,但传统危险因素的差异仅能部分解释南北方心血管病发病率的差异,冠状动脉粥样硬化发病率及程度的比较可能为进一步分析南北方人群心血管病发病率差异的病因提供一定依据。冠状动脉钙化是观察动脉粥样硬化的敏感指标,冠状动脉钙化积分反映冠状动脉粥样硬化负荷。部分研究结果显示冠状动脉钙化不仅与传统危险因素有关,不同种族、地区人群动脉粥样硬化风险及其负荷程度也存在差异。

本文显示北京人群高血压、糖尿病病史,吸烟率及冠心病家族史及体重指数明显高于广州人群,与我国流行病学调查结果一致,中美心血管流行病学研究、MONIC 研究中国心血管健康多中心合作研究等及多项包括中国多个省市的流行病学调查结果显示人群高血压、糖尿病、吸烟、肥胖等心血管危险因素患病率北方均高于南方,且男性高于女性[14-16]。本研究北京人群血脂异常患病率较广州偏高,但差异无统计学意义,虽不同时期各项全国血脂异常流行病学调查结果存在一定差异,但多数研究显示我国人群血脂水平存在地域差异,多数研究显示为 TC 和 TG 水平北方高于南方,沿海城市高于内陆城市[17],考虑可能与随着经济发展、生活方式改变、体力活动减少[18],经济发达城市之间的部分心血管危险因素差异较前有所减小有关[19],由于本研究仅采用问卷调查血脂异常病史,由于人群血脂异常知晓率较低等原因可能影响研究结果[20],且血脂异常包括高胆固醇、高甘油三酯、高低密度脂蛋白等不同血脂异常类型混杂。

本研究显示北京人群冠状动脉钙化率及钙化程度明显高于广州人群,进一步分析显示这种差异主要存在于北京男性与广州男性之间,男性钙化率及钙化程度北京明显高于广州,女性钙化率及钙化程度虽高于广州,但差异无统计学意义。本人群南北方钙化率及钙化程度差异与危险因素分布差异一致,冠状动脉钙化与高血压、糖尿病、肥胖、血脂异常、吸烟等传统心血管危险因素相关[7, 21, 22],本研究北京人群高血压、糖尿病患病率及吸烟率、体重指数均明显高于广州人群,且高血压、

糖尿病、吸烟的差异主要存在于两地男性之间，也可能与南北环境、饮食、生活方式等差异或南北人群动脉粥样硬化相关基因的差异有关[23]。Huang[24]等对北京 49 例，广州 50 例，上海 50 例人群对比显示北方人群冠状动脉钙化高于南方人群，但由于该研究人数较少，结果可靠性受限。2010 年中国南北方人群血管僵硬度研究入选北方人群 243 人，南方人群 245 人，检测其踝血管指数和颈动脉-股动脉脉搏波速度的水平，结果显示中国北方地区人群的心踝血管指数、颈动脉-股动脉脉搏波速度水平高于中国南方[25]，与本研究结果一致。

北京及广州人群冠状动脉钙化率及钙化程度随年龄均呈增高趋势，北京及广州男性冠状动脉随钙化随年龄增长趋势相似，两地男性危险因素患病率的差异可部分解释这种冠状动脉钙化的差异，尽管两地女性总体冠状动脉钙化率及钙化程度无明显差异，但广州女性冠状动脉钙化率及钙化程度随年龄增长趋势明显高于北京女性，年龄对冠状动脉钙化的影响可能存在地域差异。本研究首次发现广州女性年龄对冠状动脉钙化的影响较北京女性大，目前我国不同地域、不同种族人群性别及年龄动脉粥样硬化的影响是否存在差异尚未见明确报道。Huang 等研究显示年龄对我国南北方人群冠状动脉钙化程度的影响也存在差异，但未进一步分析年龄对不同性别人群钙化的影响[23]。年龄及性别均为冠状动脉钙化的主要危险因素，国外部分研究显示年龄对冠状动脉粥样硬化的影响存在地域差异，一项关于美国与巴西、葡萄牙人群冠状动脉钙化对比研究显示年龄对美国人群冠状动脉钙化的影响较巴西及葡萄牙人群更大，美国人钙化率及钙化程度随年龄增长趋势较巴西及葡萄牙人更快[25]。

本研究存在一些不足，由于人群糖尿病，血脂异常等危险因素仅为问卷调查结果，由于人群糖尿病及血脂异常知晓率较低的影响，本文可能低估糖尿病及血脂异常的患病率，可能在一定程度上影响危险因素对冠状动脉钙化作用的评价，但冠状动脉钙化为客观观察指标，其钙化率及钙化程度分布及钙化与性别、年龄关系不受危险因素调查结果影响。由于所纳入样本量较少，尤其女性患者冠状动脉钙化阳性者较少，两地女性钙化程度的比较结果还需进一步验证，本文仅为南北方社区人群冠状动脉钙化比较的预实验，我们将进一步扩大研究范围，增加样本量。

结论

45 岁以上北京人群冠状动脉粥样硬化负荷高于广州人群，这种差异主要是由于北京男性高于广州男性引起。广州及北京人群冠状动脉钙化均随年龄增加，两地男性冠状动脉钙化随年龄增长趋势相似，各年龄段北京男性冠状动脉粥样硬化负荷均高于广州；广州及北京女性总体冠状动脉粥样硬化负荷无明显差异，但广州女性冠状动脉钙化随年龄增长趋势明显高于北京女性。

参考文献

1. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary Artery Calcium Area by Electron-Beam Computed Tomography and Coronary Atherosclerotic Plaque Area : A Histopathologic Correlative Study [J]. Circulation, 1995, 92: 2157 - 2162.
2. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, et al. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy [J]. Am J Cardiol, 1994, 73:1169-1173.
3. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, et al. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study [J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 20:1118-26.
4. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358(13):1336-45.
5. Matthew J. Budoff, John E. Hokanson, Khurram Nasir, MD, et al. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. JACC Cardiovasc Imaging. 2010; 3:1229-36.
6. Matthew J. Budoff, Rebekah Young, Victor A. Lopez, et al. Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events : MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Journal of the American College of Cardiology , 2013;61(12): 1231 -39.
7. Hermann DM, Gronewold J, Lehmann N, Moebus S, Jöckel KH, Bauer M, Erbel R; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population. Stroke. 2013 ;44(4):1008-13.
8. 十六省市心血管病人群监测(MONICA 方案) 协作组. 十六省市急性冠心病事件流行病学概况 [J] 中华流行病学杂志, 1993,14(1):10-13.
9. 吴兆苏,姚崇华,赵冬,吴桂贤,王薇,刘静,曾哲淳,吴英恺.我国多省市心血管病趋势及决定因素的人群监测(中国 MONICA 方案) . I .发病率和死亡率监测结果. 中华心血管病杂志. 1997.25(4):
10. 吴兆苏,姚崇华,赵冬,吴桂贤,王薇,刘静,曾哲淳,吴英恺.我国多省市心血管病趋势及决定因素的人群监测(中国 MONICA 方案) . II. 人群危险因素监测结果. 中华心血管病杂志, 1997. 25 (4):255-259.
11. Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation. 1993,88:2460-2470.

12. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832.
13. 杨文英,纪力农,陆菊民, 中国 2 型糖尿病防治指南学术委员会. 中国 2 型糖尿病防治指南.2010.中华医学会糖尿病学分会.北京大学医学出版社.2011 年. ISBN 978-7-5659-0167-6.
14. Zhou B, Zhang H, Wu Y, et al . Ecological analysis of the association between incidence and risk factors of coronary heart disease and stroke in Chinese Populations. *CVD Prevention* 1998; 1: 207-216.
15. 全国血压抽样调查协作组. 中国人群高血压患病率及其变化趋势. *高血压杂志*, 1995, 3(增刊): 7-13.
16. People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China. Baseline Report From the P.R.C.-U.S.A. Collaborative Study. *Circulation* 1992; 85: 1083-1096.
17. 李鹏, 李勇, 郭志刚. 我国人群血脂流行病学研究 25 年回顾与展望. *心血管病学进展*, 2007,28(5):776-780.
18. 北京-广州城乡人群工作时体力活动现状及其 10 年间变化情况. 谢高强, 麦劲壮,,赵连成 刘小清, 周北凡,李莹, 武阳丰.卫生研究。2008,37(1):33-36.
19. 国家九五科技攻关课题协作组.我国中年人群心血管病主要危险因素流行现状及从 80 年代初至 90 年代末的变化趋势. *中华心血管病杂志* 2001,29(2):74-78.
20. Jia Shen, Abhinav Goyal, Laurence Sperling. The Emerging Epidemic of Obesity, Diabetes, and the Metabolic Syndrome in China. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 178675.
21. Axel Schmermunda, Nils Lehmannb, Lawrence F. Bielak,et al. Comparison of subclinical coronary atherosclerosis and risk factors in unselected populations in Germany and US-America. *Atherosclerosis.* 2007;195(1):e207-e216.
22. Erbel,R., Delaney,J.A.C., Lehmann,N.,et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *European Heart Journal.* 2008;29(22):2782-2791.
23. Jie Huang, Yang-Feng Wu, Xiao-Qing, et al. Subclinical atherosclerosis in northern and southern China: the Chinese paradox. *Journal of Geriatric Cardiology.*2011;8: 72-77.
24. Anne B. Newman, Barbara L. Naydeck, Kim Sutton-Tyrrell, Adam Feldman, Daniel

- Edmundowicz, Lewis H. Kuller. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation*. 2001; 104: 2679–2684.
25. 李永泉;洪永强;刘康;芦娜;王敏;王宏宇. 中国南北方人群动脉僵硬度的比较研究. *山西医科大学学报*.2010.41(9).808-811.
26. Raul D. Santos, Khurram Nasir, John A, et al. Rumberger Difference in atherosclerosis burden in different nations and continents assessed by coronary artery calcium. *Atherosclerosis*. 2006 (187):378–384
27. Yongbiao Zhang, Feng Zhang, Hongbin Lin,et al. Nucleotide polymorphism of the TNF gene cluster in six Chinese populations. *Journal of Human Genetics* (2010) 55, 350–357.

研究总结

本研究是我国第一个专门针对冠状动脉粥样硬化斑块的人群研究——冠状动脉粥样硬化斑块特性、危险性评估及其斑块演变的多排 CT 研究 (SPRECA-MDCT) (国家“十一五”科技支撑计划) 的子课题之一。利用 MDCT 在冠状动脉钙化检测方面的优势, 本研究通过针对社区大样本人群 CAC 的流行病学检测, 主要研究内容包括以下四部分内容:

1. 北京社区人群代谢综合征与冠状动脉钙化的相关性研究

随着超重及肥胖人群的日益增加, 与之相关的代谢综合征发病率及患病率升高, 代谢综合征对人群冠状动脉粥样硬化的意义尚不明确, 本研究探讨北京社区人群代谢综合征及其相关危险因素对冠状动脉钙化的影响。入选北京社区 35-74 岁自然人群, 描述该人群代谢综合征危险因素及冠状动脉钙化分布, 结果显示男性及女性各年龄段代谢综合征患者冠状动脉钙化率及钙化程度均高于非代谢综合征人群, 代谢综合征及其相关危险因素如血压升高、血糖升高、吸烟、超重增加人群冠状动脉钙化风险。

2. 北京社区人群尿酸与冠状动脉钙化的相关性研究

人们生活水平提高, 饮食结构改变, 高尿酸血症发病率、患病率逐年增高, 尿酸是否冠状动脉粥样硬化的独立危险因素尚存在争议, 尤其对于人群冠状动脉粥样硬化的意义尚不明确。本研究分析北京社区自然人群尿酸水平对冠状动脉钙化的影响, 结果显示随着尿酸水平升高, 冠状动脉钙化率及钙化程度增高, 但在校正多种传统危险因素后尿酸并不独立增加冠状动脉钙化的风险, 尿酸并非人群冠状动脉钙化的独立危险因素。

3. 北京社区自然人群冠状动脉钙化进展及危险因素分析

冠状动脉钙化程度反映动脉粥样硬化斑块负荷, 冠状动脉钙化进展反映各危险因素随暴露时间所致的动脉粥样硬化斑块负荷动态变化, 冠状动脉钙化进展增加未来心血管事件的风险。本文通过对北京社区 35-74 岁自然人群冠状动脉钙化随访, 描述该人群冠状动脉钙化进展及其分布, 分析传统心血管危险因素对钙化进展的影响, 探讨影响钙化进展的危险因素。随访结果显示北京社区 35-74 岁自然人群随访 2.4 年, 以随访总钙化积分(CACSFU)的平方根与基线总钙化积分(CACSBL)的平方根之差大于 2.5 为钙化进展指标, 该人群 26% 发生冠状动脉钙化进展, 男性、增龄、高血压、糖尿病、吸烟等均为冠状动脉钙化进展的独立危险因素。

4. 北京及广州人群冠状动脉钙化比较

流行病学调查研究显示我国北方人群冠心病发病率明显高于南方, 本文探讨冠心病的亚临床阶段冠状动脉粥样硬化负荷是否也存在类似南北差异。入选北京社区及广州社区自然人群, 比较南北方人群冠状动脉钙化分布, 结果显示北京人群冠状

动脉钙化负荷高于广州人群，且这种差异主要存在于两地男性之间。北京及广州人群冠状动脉钙化均随年龄增长，年龄作为冠状动脉钙化的主要危险因素可能对北京及广州人群的影响存在差异。

本研究描述了我国人群冠状动脉钙化及钙化进展的流行病学分布及传统危险因素对冠状动脉钙化及其进展的影响，初步探讨我国人群冠状动脉钙化的南北差异，建立了较大样本量的人群亚临床动脉粥样硬化数据库，为进一步随访我国人群亚临床动脉粥样硬化的自然病程奠定基础，有助于进一步探讨冠状动脉钙化及其进展对未来心血管事件的意义，从而有助于更准确对人群进行短期及长期心血管事件危险分层，为制定相应一级预防或二级预防策略提供依据，降低人群冠心病的发病率及致残率、致死率，减轻心血管病造成的沉重社会及经济负担。

冠状动脉钙化的种族特异性

引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病，简称冠心病(Coronary heart disease , CHD)是严重威胁人类健康的疾病之一，随着人类生活环境、生活方式的改变，其发病率不断上升，成为威胁人类死亡的主要病因之一[1]。临床研究表明，急性心肌梗死和心源性猝死等冠心病事件发生前许多患者并没有明显症状，约 50%的患者由于心肌梗死或心源性猝死才发现冠心病[2]，以往冠状动脉粥样硬化及冠心病诊断及治疗滞后，如能早期发现亚临床阶段冠心病并予早期干预，可能有助于减少冠心病的发生，改善患者预后。

冠状动脉钙化是观察冠状动脉粥样硬化的敏感指标之一，Rumberger 等通过尸检与 EBCT 对照发现冠状动脉钙化总量与病理所示粥样硬化斑块呈线性强相关($r=0.9$)，冠状动脉钙化对粥样硬化斑块诊断的特异性近 100%[3, 4]。冠状动脉 CT 钙化扫描可以发现冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)，并明确病变部位、分布，利用计算机软件计算的冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)，一定程度上反映动脉粥样硬化病变范围和程度，冠状动脉钙化及其程度、钙化进展与未来心血管事件相关，早期识别高危心血管人群并通过改善生活方式，或早期药物治疗有助于延缓或改善高危人群预后[5]。

冠心病在全球均为威胁人类健康的主要病因之一，研究表明心血管危险因素、冠心病发病率、死亡率均存在种族差异[6, 7, 8]。作为冠心病的病因，冠状动脉粥样硬化负荷及其对未来心血管病事件的影响是否存在种族差异的研究有助于更好地制定种族特异性的冠心病一级预防策略。目前冠状动脉粥样硬化负荷是否存在种族差异尚有一定争议，本文对有关冠状动脉钙化的种族差异进行综述。

一. 冠状动脉钙化分布的种族差异

冠状动脉钙化的种族差异是由 Tang 等对行数字减影透视检查 1461 例冠心病高危人群分析后显示美国黑人冠状动脉钙化率(36%)明显低于白人(60%)及亚裔人群(60%) [9]，提示冠状动脉钙化存在种族差异，其后美国多种族动脉粥样硬化(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA)的一项包含 6814 例 45-84 岁人群的研究显示，白人、黑人、西班牙裔和华裔美国人冠状动脉钙化率存在种族差异，白人、黑人、西班牙裔和华裔美国人冠状动脉钙化率分别为男性 70%、52%、57%和 59%，女性 44%、36%、35%和 42%，在校正性别、年龄、受教育程度，血脂，体重指数，吸烟，糖尿病，高血压，高胆固醇治疗等因素后冠状动脉钙化率的种族差异依然存在，白种人最高，其次为华人，西班牙裔美国人，黑人冠状动脉钙化率最低[10]。

Budoff 等一项包含 16560 例 45-84 岁无症状群多种族人群的研究显示不仅冠状动脉钙化率，冠状动脉钙化程度亦存在种族差异，黑人及亚裔人群冠状动脉钙化率及钙化程度均低于白人，且校正危险因素后仍存在差异[11]。

中国 16 省市心血管病人群监测研究显示我国心血管病发病率有明显的地区间差异，北方省市普遍高于南方省市，最高和最低地区发病率之比北方为南方男性的 17 倍，北方为南方女性的 19 倍[12]。但有关我国人群大样本、多中心亚临床动脉粥样硬化的研究少见，人群我国人群冠状动脉粥样硬化的研究多为颈动脉内膜中层厚度的测量，一项包含 14618 例新疆维、哈、汉族人群的颈动脉内膜中层厚度的研究显示，我国人群动脉粥样硬化存在种族差异[13]，但颈动脉内膜中层厚度与脑血管疾病的关系较密切，有关人群冠状动脉粥样硬化病变的研究仅见 Huang 等人比较北京 49 例，上海及广州各 50 例人群的一项小样本研究，结果显示北京冠状动脉钙化率及其程度高于广州及上海[10]，但该研究由于样本量小，尤其钙化阳性者较少，其结果可信度有待进一步验证，目前尚未见有关我国人群冠状动脉钙化种族差异的相关报道。

部分研究结果并未显示冠状动脉钙化存在种族差异，达拉斯心脏研究(Dallas Heart Study)纳入 1289 例社区人群，结果显示男性及女性白人与黑人冠状动脉钙化率均未见明显差异[14]。中青年冠状动脉危险因素研究(Coronary Artery Risk Development In young Adults , CARDIA)纳入 28-40 岁 5115 例社区人群，结果显示白人与黑人冠状动脉钙化率无明显差异[15]，考虑可能与该研究人群年龄偏小，钙化率较低有关，且该研究钙化斑块测量阈值偏高，病变体积 $>2.05\text{ mm}^3$ 才定义为冠状动脉钙化，其定义阈值为 Agatston 定义钙化阈值的 4 倍。综上多数大规模研究结果支持冠状动脉钙化存在种族差异。

二. 冠状动脉钙化进展的种族差异

CT 随访冠状动脉钙化进展可动态观察冠状动脉粥样硬化发展及其变化，钙化进展反映各危险因素随暴露时间所致的动脉粥样硬化斑块负荷动态变化。钙化进展定义包括：(1)CACS 绝对值差异，即[CACS 随访-CACS 基线]；(2)两次扫描 CACS 变化的百分比，即(CACS 随访-CACS 基线)/ CACS 基线 $>15\%$ ；(3)两次扫描 CACS 平方根之差，即 $[\sqrt{\text{CACS 随访}} - \sqrt{\text{CACS 基线}}] \geq 2.5$ 。既往研究表明冠状动脉钙化进展及其进展程度与未来心血管事件及全因死亡相关，钙化进展风险，MESA 通过对 5682 例人群随访 2.5 年后显示，冠状动脉钙化进展增加未来冠心病事件(包括心肌梗死，需要血管重建的心绞痛，心脏骤停及心源性猝死)与冠心病硬终点事件(心肌梗死及心源性猝死)风险，且随着进展程度增加未来冠心病事件及冠心病硬终点事件均增加，基线无钙化人群 Agatston 钙化积分每增加 5AU，未来冠心病事件增加 40%(风险比 1.4,95%CI 1.0-1.9)，冠心病硬终点事件增加 50%(风险比 1.5, 95%CI

1.1-2.1)；基线有钙化人群 Agatston 钙化积分每增加 100AU，发生冠心病事件风险增加 20%(风险比 1.2,95%CI 1.1-1.4)，冠心病硬终点事件风险增加 30%(风险比 1.3,95%CI 1.1-1.5)；基线有钙化人群钙化进展 ≥ 300 AU 者校正其他危险因素后冠心病事件风险为无钙化进展者的 3.8 倍(风险比 3.8, 95%CI 1.5-9.6) [16]。Budoff 等对 4609 例无症状人群随访 3.1 年后结果显示，钙化进展在基线钙化、年龄、性别、随访间隔及其他危险因素基础上增加对全因死亡风险的预测 [17]。Kawakubo 通过对 1289 例无症状人群中 828 例随访 7 年后显示，美国黑人及西班牙裔人基线冠状动脉钙化率、钙化程度及随访钙化进展均低于白人，亚裔人群与白人则无明显差异[18]。

部分研究结果存在差异，美国前瞻性军队冠状动脉钙化研究对基线钙化 >0 的黑人及白人男性随访 4.3 年，结果显示黑人较白人基线钙化率及钙化程度较低，钙化积分绝对对进展值存在种族差异(22.3 vs. 79.1, $p=0.01$)，但在校正基线钙化后这种差异消失，且校正 Framingham 评分及其他危险因素后冠状动脉钙化年增长率与种族无明显相关[19]。目前冠状动脉钙化进展的种族差异研究较少，各研究随访时间、终点事件各异，钙化进展的定义不一致，且受纳入人群基线钙化积分的影响，研究结果不尽一致，未来有必要采用统一的钙化进展定义以便于进行各种族间钙化进展及其程度的比较。

三. 冠状动脉钙化相关危险因素的种族差异

既往研究表明不仅各种族心血管危险因素分布及危险因素对冠心病发病的影响存在差异，危险因素对冠状动脉粥样硬化的影响也存在差异。冠状动脉钙化的相关危险因素包括：男性、增龄、吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖、饮酒等，与钙化进展相关的危险因素还包括基线钙化，美国人群的冠状动脉钙化流行病学研究与德国 HNR 研究人群冠状动脉钙化进展比较显示，尽管德国人群 Framingham 风险评分(Framingham Risk Score，FRS)及基线钙化较高，除性别、舒张压及体重指数对冠状动脉钙化的影响在两人群存在差异外，余心血管危险因素对冠状动脉钙化的影响在美国及德国人群相似[20，21]。

吸烟为冠心病独立危险因素，2002 年至 2006 年一项有关日本及韩国 40-49 岁男性吸烟对冠状动脉钙化影响的研究显示，吸烟对日本及韩国男性冠状动脉钙化影响存在差异，与不吸烟者比较，大量吸烟日本男性冠状动脉钙化风险明显增加，但韩国男性冠状动脉钙化风险则无明显增加[22]。有关饮酒与冠状动脉钙化的研究也出现种族差异，Vliegenthart 等对荷兰人群研究均显示饮酒与冠状动脉钙化呈“J 形曲线”关系，与不饮酒者相比，每日饮酒 ≤ 1 杯者冠状动脉钙化风险为其 0.6 倍(OR 0.6,95%CI 0.44-0.82)，每日饮酒 1-2 杯者冠状动脉钙化风险为其 0.51 倍(OR 0.51,95%CI 0.35-0.76)，每日饮酒 ≥ 2 杯者冠状动脉钙化风险为其 0.90 倍(OR 0.90,95%CI 0.62-1.29)，每日饮酒 2 杯及以下者冠状动脉钙化风险降低，校正其他

危险因素后结果仍具统计学意义[23]，但 MESA 研究[24]则未见饮酒量与冠状动脉钙化之间的“J 形曲线”关系，MESA 人群白人饮酒率最高，华裔美国人最低，在校正混杂因素后，白人及黑人饮酒与冠状动脉钙化无明显相关，西班牙裔美国人啤酒量>20 克/天冠状动脉钙化率增加，且其饮烈酒量与钙化进展正相关，华裔美国人烈酒及总酒精饮酒量均与钙化进展正相关。青壮年冠状动脉风险研究(Coronary Artery Risk Development in Young Adults study, CARDIA)显示随饮酒量增加血压及高密度脂蛋白增加，C 反应蛋白及纤维蛋白原水平降低，冠状动脉钙化增加，但饮酒量对冠状动脉钙化的风险增加对黑人的影响较白人更明显，校正模型显示仅在黑人中有统计学意义[25]。与美国白人相比，日裔美国人冠状动脉粥样硬化负荷相似或较重，但两人群危险因素对动脉粥样硬化的影响无明显差异，传统危险因素及一些新的危险因素不能完全解释两人群之间的这种差异，考虑可能与两种族动脉粥样硬化相关基因或生活方式差异有关[26]。目前有关冠状动脉粥样硬化的危险因素尚不完全明确，除已知高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、男性、增龄等传统心血管危险因素外，尽管一些新型危险因素指标，如高敏 C 反应蛋白，同型半胱氨酸，尿微量白蛋白等临床应用日趋广泛，但仍需进一步寻找、验证与动脉粥样硬化相关危险因素，并依据各项危险因素对不同人群动脉粥样硬化的影响制定相应干预策略。

四. 冠状动脉钙化及其进展的意义

Tang 等研究虽显示美国黑人冠状动脉钙化率明显低于白人及亚裔人群，但 20 ± 11 个月随访结果显示黑人冠心病事件明显高于白人及亚裔人群[9]，提示冠状动脉钙化率不仅存在种族差异，且钙化对冠心病事件影响亦存在种族差异。Doherty 等研究则认为钙化增加冠心病事件(心绞痛或再血管化治疗、心肌梗死、冠心病死亡)的风险存在种族差异，其对 1375 例高危无症状研究对象随访 70 个月，结果显示基线白人冠状动脉钙化率明显高于黑人(60% vs.35%)，但随访期间黑人冠心病事件的发生率明显高于白人(24% vs. 15%)，校正年龄、性别后黑人发生冠心病事件的风险为白人的 21.6 倍(95%CI 1.34-3.48)，研究者认为这种冠心病事件的差异部分是由于黑人与白人冠状动脉钙化所致临床结果存在差异所致[27]。Khurram 研究显示与非西班牙裔白人相比，重度冠状动脉钙化(CACS>400 分)增加美国各种族人群全因死亡风险存在差异，以非西班牙裔白人为参照，黑人、西班牙裔白人全因死亡的相对风险比分别为 16.1 及 7.9-9.0，极重度冠状动脉钙化(CACS>1000 分)者全因死亡的相对风险比分别为黑人 24，西班牙裔白人 9.0，亚裔人 6.6，黑人全因死亡风险较其他种族均明显增高[28]。各种族冠心病事件的差异除与冠状动脉粥样硬化负荷相关外，考虑也可能与钙化积分较高者炎症因子较高，炎症因子水平在各种族间的差异，Park 等研究显示与非西班牙裔白人比较，黑人存在较高炎症状态，同时由于黑人各种危险因素的患病率较高，其预防及就医条件相对较差等因素也可能与其较高

死亡率有关[29,30]，此外血管内皮功能、血栓等因素的种族差异也可能引起远期冠心病事件或全因死亡事件的种族差异。

冠状动脉钙化进展在 Framingham 积分基础上增加其对未来事件的预测，但对于积分进展对未来事件的预测是否存在差异还存在一定争议。Detrano 等对 6814 例 MESA 人群经 3.8 年随访其冠心病事件(心肌梗死、心源性死亡、心绞痛)，结果显示各种族钙化进展均为冠心病事件的危险因素，钙化进展对未来冠心病事件的预测在白人，黑人、华裔、西班牙裔各种族人群无明显差异，预测的风险比分别为 1.22，1.39，1.36，1.18 [31]。

五. 冠状动脉钙化种族差异的原因

引起种族间冠状动脉粥样硬化差异的原因不仅仅是种族间基因的差异，也因各种族文化、生活、饮食习惯及生存环境等方面的差异而引起，基因因素可解释超过 40%的冠状动脉钙化发生，非基因因素可解释 40%的冠状动脉钙化发生，其余归因于研究误差。冠状动脉钙化具有遗传性，有早发心血管家族史的子女冠状动脉钙化阳性率及钙化程度均明显高于普通人群[32]。全基因组关联研究表明人基因 9p21 和 6p24 的基因多态性同冠状动脉钙化高度相关，另外包括 3q22(MRAS 基因)，13q34(COL4A1/ COL4A2 基因)和 1p13(SORT1 基因)的多态性也与冠状动脉钙化相关[33-35]。脂联素减少冠状动脉钙化的风险，MESA 最近研究显示脂联素的单核苷酸序列与黑人冠状动脉钙化相关，与非西班牙裔白人、华裔美国人则无明显相关性，可能是引起黑人及其他种族钙化差异的原因之一。维生素 D 的多态性与冠状动脉钙化相关，各种族维生素 D 的多态性的差异亦可能与冠状动脉钙化的种族差异相关[36，37]。环境污染对冠状动脉粥样硬化的发病率也存在影响，在美国和欧洲的调查结果显示，空气中微颗粒的浓度与冠状动脉钙化呈正相关，而空气中微颗粒浓度与空气污染程度相关[38]。另外空气氧含量及气温等与均可影响冠状动脉粥样硬化及心血管事件[39]。

结论

综上所述，各危险因素对冠状动脉钙化的影响，冠状动脉钙化及其进展，冠状动脉钙化及其进展对冠心病事件及全因死亡的影响存在种族差异。研究冠状动脉钙化分布、进展及其临床意义的种族分布，分析种族差异，有助于认识不同种族人群动脉粥样硬化的病理过程，从而有助于制定种族特异的冠状动脉钙化指南及人群特异的冠状动脉粥样硬化监测、教育及干预的一级预防及二级预防策略。通过对冠状动脉钙化患者的危险因素的积极干预可能有助于减少除传统危险因素外，由冠状动脉钙化本身而所引起的心血管疾病发病率及病死率的增加。未来需进一步研究各种族冠状动脉粥样硬化是否存在差异及其程度，探讨冠状动脉粥样硬化及其进展对远

期心血管事件的影响，观察生活方式或药物干预对冠状动脉粥样硬化的影响及其临床意义。

参考文献

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 1997, 349(9061):1269–76.
2. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies [J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5:141B–149B.
3. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, et al. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy [J]. Am J Cardiol, 1994, 73:1169–1173.
4. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study [J]. Circulation, 1995, 92:2157–2162.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301–7.
6. Lee MH, Borhani NO, Kuller LH. Validation of reported myocardial infarction mortality in blacks and whites. A report from Community Cardiovascular Surveillance Program. Ann Epidemiol. 1990;1(1):1–12.
7. Kuller LH. Cardiovascular disease and stroke in African-Americans and other racial minorities in the United States: a statement for health professionals. Introduction. Circulation 1991;83:1463–5.
8. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RG, et al. Mortality rates and risk factors for coronary disease in blacks as compared with white men and women. N Engl J Med 1993;329:73–8.
9. Weiyi Tang, Robert C. Detrano, Oleh S. Brezden, et al. Racial differences in coronary calcium prevalence among high-risk adults. The American Journal of Cardiology 1995, 75 (16):1088–1091.
10. Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Circulation, 2005, 111 (10): 1313–1320.
11. Budoff, Khurram Nasir, Songshou Mao, Philip H. Tseng, Alex Chau, Sandy T. Liu, Ferdinand Flores, Roger S. Blumenthal. Ethnic differences of the presence and severity of coronary atherosclerosis. Matthew J. Atherosclerosis. 2006, 187:343–350.
12. 十六省市心血管病人群监测(MONICA 方案) 协作组. 十六省市急性冠心病事件流行病学概况 [J] 中华流行病学杂志, 1993, 14(1):10–13.
13. 纪伟宁, 马依形, 杨毅宁, 等. 新疆维、哈、汉族人群颈动脉内中膜厚度与脉搏波传导速度及踝臂指数的关联分析. 中华心血管病杂志. 2012, 39 (suppl):513.

14. Jain T, Peshock R, McGuire DK, et al. African Americans and Caucasians have a similar prevalence of coronary calcium in the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1011–7.
15. Bild DE, Folsom AR, Lowe LP, et al. Prevalence and correlates of coronary calcification in black and white young adults: the Coronary Artery Risk Development In young Adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:852–7.
16. Matthew J. Budoff, Rebekah Young, Victor A. Lopez, et al. Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events : MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) . *Journal of the American College of Cardiology*, 2013;61(12): 1231–39.
17. Matthew J. Budoff, John E. Hokanson, Khurram Nasir, et al. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(12):1229–1236
18. Kawakubo M, LaBree L, Xiang M, et al. Race-ethnic differences in the extent, prevalence, and progression of coronary calcium. *Ethnic Dis*. 2005;15(2):198–204.
19. Taylor AJ, Wu H, Bindeman J, Bauer K, Byrd C, O'Malley PG, Feuerstein I. Comparison of coronary artery calcium progression in African American and white men. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3(2):71–7.
20. Axel Schermunda, Nils Lehmannb, Lawrence F. Bielak, et al. Comparison of subclinical coronary atherosclerosis and risk factors in unselected populations in Germany and US-America. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):e207–e216.
21. Erbel,R., Delaney,J.A.C., Lehmann,N.,et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *European Heart Journal*. 2008;29(22):2782–2791.
22. Nobutaka Hirooka , Takashi Kadowaki, Akira Sekikawa ,et al. influence of cigarette smoking on coronary artery and aortic calcium among random samples from populations of middle-age Japanese and Korean men. *J Epidemiol Community Health*. 2013; 67(2): 119–124.
23. Vliementhart R, Oei HS, van den Elzen APM, et al. Alcohol Consumption and Coronary Calcification in a General Population. *Archives of Internal Medicine*. 2004 ;164:2355–2360.
24. Robyn L. McClelland, Diane E. Bild, Gregory L. Burke, et al. Alcohol and coronary artery calcium prevalence, incidence and progression: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(6): 1593–1601.

25. Pletcher MJ, Varosy P, Kiefe CI, et al. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(5):423-433.
26. Robert D. Abbott, Hirotsugu Ueshima, Atsushi Hozawa, Tomonori Okamura, Takashi Kadowaki, Katsuyuki Miura, Nagako Okuda, Yasuyuki Nakamura, Akira Okayama, Yoshikuni Kita, Beatriz L. Rodriguez, Katsuhiko Yano, J. David Curb. Doherty TM, Tang W, D Risk Factor Effects and Total Mortality in Older Japanese Men in Japan and Hawaii. *Annals of Epidemiology*. 2008, 12(18):13-918.
27. Doherty TM, Tang W, Detrano RC. Racial differences in the significance of coronary calcium in asymptomatic black and white subjects with coronary risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 787-94.
28. Khurram Nasir, Leslee J. Shaw, Sandy T. Liu, et al. Ethnic Differences in the Prognostic Value of Coronary Artery Calcification for All-Cause Mortality. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50:953-960.
29. R. Park, R. Detrano, M. Xiang et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation*, 106 (2002), 2073-2077
30. S.G. Lakoski, M. Cushman, M. Criqui et al. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am Heart J*, 152 (2006), 593-598.
31. Robert D, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008; 358(13):1336-45.
32. Taraboanta C, Hague CJ, Mancini GB, et al. Coronary artery calcium findings in asymptomatic subjects with family history of premature coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 12:53.
33. Sonali Pechlivanis, Thomas W Mühleisen, Stefan Möhlenkamp, et al. Risk loci for coronary artery calcification replicated at 9p21 and 6q24 in the Heinz Nixdorf Recall Study. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 23.
34. Christopher J. O'Donnell, Maryam Kavousi, et al. Genome-wide Association Study for Coronary Artery Calcification with Follow-up in Myocardial Infarction. *Circulation*. 2011; 124(25): 2855-2864.
35. Nora Franceschini, Cara Carty, Petra Bůžková, et al. Association of Genetic Variants and Incident Coronary Heart Disease in Multi-Ethnic Cohorts. The PAGE Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011; 4(6): 661-672.

36. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):113-21.
37. Young KA, Snell-Bergeon JK, Naik RG, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(2):454-458.
38. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):626-632.
39. Kaufman JD, Adar SD, Allen RW, et al. Prospective study of particulate air pollution exposures, subclinical atherosclerosis, and clinical cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *Am J Epidemiol*. 2012;176(9):825-37.
40. D P Weerasinghe, C R MacIntyre, G L Rubin. Seasonality of coronary artery deaths in New South Wales, Australia. *Heart*. 2002; 88(1): 30-34.

个人简历

个人资料

姓 名： 曹慧丽 主修专业： 影像医学与核医学
性 别： 女 专业偏向： 心血管病
民 族： 汉族 外语等级： 国家六级
政治面貌： 党员 出生年月： 1979. 07
籍 贯： 山西省洪洞县

学历背景

2010. 9—至今 中国医学科学院北京协和医学院 博士 影像医学与核医学
2007. 9—2010. 7 山西医科大学 硕 士 心内科

工作经历

2000. 7—2007. 8 山西焦化集团职工医院 内科医师

临床工作

1. 通过七年的临床工作，取得了巩固了理论知识，丰富了实践经验，认识到了自己的优点与不足，明确了自己的专业兴趣，扎实掌握了常见内科疾病的诊断及治疗，并取得内科执业医师资格证。
2. 山西医科大学第二医院硕士实习 2 年期间，再次接受严格、系统的专业理论知识学习，对临床常见疾病的症状和体征及病理生理变化有了更深入的认识，并再次进行内科轮转及心内科实习，积累了更多的临床诊疗体会，熟练掌握常规医疗操作及临床常见疾病的诊断及治疗，通过了内科主治医师资格考考试。
3. 阜外医院博士学习期间系统规范地接受了心血管病影像诊断培训，能独立完成心血管疾病的 X 线片诊断，书写 X 线片 8000 余份。能独立熟练操作各型 CT 设备，并熟练掌握

握了图像质量及扫描剂量控制，及各种后处理技术，对获得性心脏病及多种先天性心脏病的病因与病理解剖、病理生理特征、CT 诊断要点等均有了较成熟的认识理解，并独立承担了科里 CT 急诊值班，书写 CT 报告 4000 余份。

科研及论文情况

1. Cao HL, Hou ZhH, Gao Y, Yu FF ,Lu B. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Calcification: A Community-based Natural Population Study(under review)
2. Cao HL,Hou ZhH, Gao Y, Yu FF ,Lu B. Comparison of coronary artery calcium scores in sinogram affirmed iterative (SAFIRE) reconstruction and filtered back projection (FBP) (under review)
3. Guo MY, Cao HL ,Hou ZhH, Gao Y, Yu FF ,Lu B. Comparison of coronary artery calcium and its risk factors in Chinese Americans and Beijing Chinese: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)
4. 曹慧丽，吕滨。冠状动脉易损斑块的 CT 研究进展。中华放射学. 2012, 9:854-856.
5. 曹慧丽，侯志辉，高扬，于方方，吕滨。北京社区自然抽样人群冠状动脉钙化进展及危险因素分析。中华心血管病
6. 曹慧丽，侯志辉，高扬，于方方，吕滨。北京社区自然抽样人群冠状动脉钙化进展及危险因素分析。中华流行病杂志
7. 曹慧丽，侯志辉，高扬，于方方，吕滨。DSCT 对冠状动脉异常起源于肺动脉的诊断。放射学实践
8. Hou ZhH, Lu B, Gao Y, Yu FF, Cao HL, Jiang ShL, Roy SK, Budoff MJ. Coronary artery atherosclerosis and risk stratification in young adults with an intermediate pretest likelihood detected by multidetector computed tomography.

- Acad Radiol 2012; 19: 1309-1315.
9. Gao Y, Lu B, Hou ZhH, Yu FF, Cao HL, Han L, Wu RZ. Low dose dual-source CT angiography in infants with complex congenital heart disease: A randomized study. European Journal Radiology 2012; 81: e789-e795.
10. Gao Y, Lu B, Sun ML, Zhi H. Hou, Fang F. Yu, Hui L. Cao, Yang Chen, Yue J. Yang, Shi L. Jiang, Matthew J. Budoff. Comparison of Atherosclerotic Plaque by Computed Tomography Angiography in Patients With and Without Diabetes Mellitus and With Known or Suspected Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 2011; 108: 809-813.
11. Yibo Wang, Bin Lu, Jinxing Chen, Yu Zhang, Fang Luo, Na Lu, Kai Sun, Zhihui Hou, Huili Cao, Irfan Zeb, Matthew Budoff and Rutai Hui. Intramural Coronary Arterial Course Is Associated With Coronary Arterial Stenosis and Prognosis of Major Cardiac Events. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33:439-444.
12. 于方方, 吕滨, 孙明利, 高扬, 侯志辉, 曹慧丽, 韩磊, 陈阳, 方丕华, 杨跃进, 蒋世良. 冠状动脉 CT 血管成像和运动平板试验对冠心病患者的诊断比较. 放射学实践 2012; 27 (6): 625-628.

致 谢

论文写作接近尾声，三年博士学习即将结束，学生涯即将结束，掩卷沉思，不觉潸然泪下。二十二年求学过程看似漫长，其间经历过痛苦与彷徨，经历了“山重水复疑无路”的困惑，也经历了“柳暗花明又一村”的茅塞顿开，收获了喜悦与幸福。一幕幕往事似近在眼前，回顾来路，我庆幸自己的选择，求学期间所有经历的一切，丰富了我的生活，充实了我的人生。

一路坚持走来，想要感谢的人实在太多。

衷心感谢我的导师吕滨教授，感谢您在临床、科研工作上对我的无私指导和全力支持、帮助，感谢您的鼓励与宽容，耳濡目染您严谨、求实、创新的科研态度及脚踏实地、一丝不苟、认真负责的临床工作精神，让我未来职业生涯受益匪浅，您积极乐观、自信豁达的人生信条将使我终身受益。

衷心感谢刘玉清院士及戴汝平教授对我的指点和帮助，你们渊博的学识，严谨的工作态度，默默奉献精神让我深深敬佩，是我永远的追求目标。

衷心感谢导师组蒋世良教授、赵世华教授、徐仲英教授、郑宏教授在科研和工作中给我的全力支持及帮助，你们精湛的临床技术，严谨细致的工作作风及谦逊的品格让我深深感动。

衷心感谢阜外医院放射科全体工作人员及防治网络部赵连成教授，李莹教授及其他老师对我临床及科研工作的帮助及支持，各位老师的热情指导和帮助使我度过充实而愉快的三年时光。

衷心感谢硕士导师申晓彧教授对我工作的指导、帮助、支持、鼓励，对我生活的亲切关怀，谆谆教导。

衷心感谢教育处牛雨老师、宋晓东老师等教育处老师的关心和爱护！

衷心感谢我亲如兄弟姐妹的师兄侯志辉、陈雄彪、鲁锦国，师姐高扬，师妹于方方、陈阳、尹卫华，师弟王志强在学习、工作、生活中对我的无私关怀与热情帮助，你们积极、乐观、努力的学习态度帮助我脚踏实地、认真学习、积极进取，你们立足临床、力求创新的科研精神使我端正科研态度，拓宽科研思路，你们营造温暖、亲切的生活环境让我感觉到家的温暖，深受感动。

衷心感谢含辛茹苦养育我成人的父母，无怨无悔给与我支持的兄弟姐妹及我爱的你们，是你们的理解让我坚定自己的选择，是你们的支持让我更加坚强，是你们的鼓励让我坚持到底。

我的亲人朋友、我的恩师、我的同窗，感谢生命，让我遇见了你们！

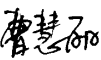
让我向你们深深地鞠躬！

你们的照顾、爱护、关心和支持，是我前进的动力！

我会一直为你们祝福，祝你们平安、幸福！

独创性声明

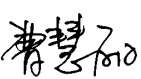
本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。论文中除了特别加以标注和致谢的地方外，不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名： 签字日期：2013 年 5 月 27 日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解 北京协和医学院 有关保存、使用学位论文的管理办法。有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权 北京协和医学院 可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名： 导师签名：
签字日期：2013 年 5 月 27 日 签字日期：2013 年 5 月 27 日

学位论文作者毕业后去向：

工作单位：

电话：

通讯地址：

邮编：