

非瓣膜性心房颤动与脑卒中高危人群颈动脉硬化的相关性分析及中医证候要素分布研究

张丽¹ 张志辰² 郝颖¹ 梁晓¹ 金香兰² 张志军³ 贾鸿雁⁴ 吴浩⁴

盛雪⁵ 杨秀泉⁵ 李爱辉⁶ 张永顺⁶ 张允岭²

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 北京中医药大学东方医院, 北京, 100079; 3 北京蒲黄榆社区卫生服务中心, 北京, 100075; 4 北京方庄社区卫生服务中心, 北京, 100079; 5 北京王佐镇社区卫生服务中心, 北京, 100074; 6 北京花乡社区卫生服务中心, 北京, 100160)

摘要 目的:探讨房颤与脑卒中高危人群颈动脉硬化发生的相关性及中医证候要素分布规律。方法:选取脑卒中高危人群 5999 例,分为房颤组和非房颤组进行对比,观察 2 组人群颈动脉内膜中层厚度及斑块形成情况,观察 2 组中医证候要素分布规律。结果:房颤组在吸烟、血脂异常方面较无房颤组检出率高,差异有统计学意义($P < 0.05$);房颤患者颈动脉内膜增厚及颈动脉斑块形成发生率较无房颤患者高;多因素 Logistic 回归分析显示,颈动脉内膜增厚与房颤、高血压病、吸烟、饮食习惯、脑卒中家族史、缺乏体育锻炼等相关;中医证候要素各组之间差异无统计学意义($P < 0.05$)。结论:吸烟和血脂异常是房颤患者发生脑卒中的独立危险因素;房颤组更易出现颈动脉内膜增厚及斑块形成。房颤组痰湿证、内风证较多出现,但房颤与否并不影响中医证候要素类型及分布。

关键词 脑卒中;颈动脉粥样硬化;高危人群;房颤

Observation on the Correlation between Non-valvular Atrial Fibrillation and Carotid Atherosclerosis for High Risk Group of Stroke and Its TCM Syndrome

Zhang Li¹, Zhang Zhichen¹, Hao Ying¹, Liang Xiao¹, Jin Xianglan², Zhang Zhijun³, Jia Hongyan⁴, Wu Hao⁴,

Sheng Xue⁵, Yang Xiuquan⁵, Li Aihui⁶, Zhang Yongshun⁶, Zhang Yunling¹

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100079, China; 3 Puhuangyu Community Health Service Center, Beijing 100075, China;

4 Fangzhuang Community Health Service Center, Beijing 100079, China; 5 Wangzuozhen Community Health Service Center, Beijing 100074, China; 6 Huaxiang Community Health Service Center, Beijing 100160, China)

Abstract **Objective:** To observe the correlation between non-valvular atrial fibrillation and carotid atherosclerosis for high risk group of stroke and its TCM Syndrome distribution. **Methods:** A total of 5999 patients of high risk group of stroke were divided into atrial fibrillation group and non-atrial fibrillation group. Carotid artery ultrasound was applied to observe the intima mediathickness (IMT) and atherosclerotic plaque. To observe the distribution of TCM syndrome elements in the two groups. **Results:** The detection rate of smoking and dyslipidemia in atrial fibrillation group was higher than non-atrial fibrillation group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with non-atrial fibrillation group, the occurrence rates of IMT and atherosclerotic plaque in atrial fibrillation group were significantly higher ($P < 0.05$). Logistic multi-factor regression analysis showed that atrial fibrillation, hypertension, smoking, eating habits, family history of stroke, lack of physical exercise were associated with IMT of carotid artery. There was no significant difference in TCM syndrome elements between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** In the high risk group of stroke, smoking and dyslipidemia are independent risk factor for carotid atherosclerosis and plaque formation. Carotid artery intima and plaque formation in the atrial fibrillation group was higher. The major syndrome elements of atrial fibrillation group are phlegm dampness and wind. While atrial fibrillation has no effects on the types and distribution of TCM syndrome elements.

Key Words Stroke; Carotid atherosclerosis; High risk population; Smoking

中图分类号: R255.2 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.003

基金项目: 2011 年医改重大专项“国家脑卒中高危人群筛查与干预试点项目”; 北京中医药大学研究创新团队项目(编号: 2011-CXTD-23); 2011 年北京市科技计划项目(编号: Z111107056811040)

作者简介: 张丽(1980.4—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医脑病, E-mail: dfyzyzhangli@126.com

通信作者: 张允岭, 男, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 中医脑病, E-mail: yunlingzhang2004@163.com

中国是全球脑血管病危害最严重的国家,死亡率是北美地区的 5 倍^[1]。脑卒中已经成为我国首位致死性疾病和成人致残性疾病^[2-4],目前有超过 700 万人患有卒中,其中将近 65% 是缺血性卒中。有研究指出非瓣膜性心房颤动(Nonvalvular Atrial Fibrillation, NVAF)是心源性脑栓塞最重要的危险因素,约 20% 的缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS)为心源性,10% ~ 15% 缺血性卒中是由房颤引起的,特别是 80 岁以上的缺血性卒中患者有 25% 是由房颤引起的^[5]。房颤导致卒中的风险是无 AF 患者的 5 倍,是缺血性卒中最重要的独立危险因素之一^[6]。因此,本研究以脑卒中高危人群为研究对象进行横断面研究,观察房颤对脑卒中高危人群患者颈动脉硬化的影响,评价不同危险分级下房颤对脑卒中高危人群患者颈动脉硬化的影响,以及中医证候要素的分布规律。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例基础来源于 2012 年 5 月至 2015 年 4 月在北京市丰台区王佐卫生服务中心、蒲黄榆社区卫生服务中心、花乡社区卫生服务中心、方庄社区卫生服务中心筛查出的脑卒中高危人群,该数据库共录入合格病例 5 999 例。其中房颤例 188,非房颤患者例 5 811 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 高血压诊断标准 在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mmHg。收缩压 ≥ 140 mmHg 和舒张压 90 mmHg 为单纯性收缩期高血压。患者既往有高血压史,目前正在使用降压药物,血压虽然低于 140/90 mmHg,也诊断为高血压病。

1.2.2 房颤诊断标准 根据 2012 房颤的诊断与药物治疗中国专家共识的诊断标准。入选标准:有详细病史、心电图或 24 h 动态心电图记录证实为房颤的患者,房颤诊断至少有 1 次心电图证实(如体表心电图、24 h 动态心电图、起搏器内存记录等)。

1.2.3 危险分层 心房颤动危险分层采用 CHADS₂ 评分标准^[7]。评分具体指标如下:最近有充血性心力衰竭(C, +1 分),高血压(H, +1 分),年龄 ≥ 75 岁(A, +1 分),糖尿病(D, +1 分),脑卒中或脑缺血病史(S, +2 分)。依据评分将患者分为低、中和高危人群:0 分为低危,1 ~ 2 分为中危,> 2 分为高危。

1.2.4 证候要素诊断标准 中医证候诊断标准参

照国家中医药管理局脑病急症协作组制定的《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[8]。中医证候要素分型参照《缺血性中风证候要素诊断量表编制及方法学探讨》^[9],根据缺血性中风证候证候诊断量表对每个症状进行赋分,每一证候要素的得分是将诊断这一证候要素的各项得分相加而成;证候要素诊断得分 ≥ 10 分为该证候要素诊断成立。

1.3 纳入标准 1) 筛查当地 40 岁以上的北京市常住人口。2) 脑卒中高危人群的判定标准根据《2011 年医改重大专项国家脑卒中高危人群筛查及干预试点项目实施方案》:既往有脑卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)的病史者或具有以下 3 项及 3 项以上的危险因素者则判定为脑卒中高危人群:a. 血压 $\geq 140/90$ mmHg,或未知;b. 房颤和心瓣膜病;c. 吸烟;d. 血脂异常或未知;e. 糖尿病;f. 很少进行体育活动(根据 2000 年国民体质监测方案体育锻炼的定义是每周体育锻炼 ≥ 3 次、每次坚持 30 min、持续时间超过 1 年);g. 超重或肥胖(BMI ≥ 26.0 kg/m²);h. 有卒中家族史。

1.4 排除标准 1) 短暂性脑缺血发作、脑出血或蛛网膜下腔出血;2) 无高血压病、糖尿病、血脂异常危险因素;3) 合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病或骨关节病;4) 智能缺陷,或精神病患者,或严重耳聋,或昏迷,检查不能合作者。

1.5 观察指标 1) 制定统一的脑卒中高危人群筛查防治临床观察表及工作手册,对参与人员进行统一培训,保证研究工作的可靠性、一致性;采用卫生部脑防办基地单位北京中医药大学东方医院统一编制的《卫生部脑卒中高危人群筛查与防治工程临床观察表》,进行面对面问卷调查。调查内容包括一般人口学特征、疾病史、生活史、家族史及用药情况等,调查人员将结果如实填写,并签字确认。2) 颈动脉超声检查:待检者取仰卧位,头后仰以充分暴露颈前部,并偏向检查对侧,测量颈动脉内中膜厚度及斑块数量、位置、形态等。颈动脉内中膜的厚度指动脉内膜和中膜平滑肌的厚度,若 ≥ 1.0 mm 则定义的病变,测量其表面的纤维帽至血管壁外膜前缘的垂直距离,若 ≥ 1.5 mm 则定义为斑块。6 名超声医师全部来自北京中医药大学东方医院功能科,经统一培训,考核合格后参加筛查工作。超声检查采用 GE-VIVIDi 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 10 MHz。测量指标包括:a. 双侧颈总动脉内膜中层厚度(CCA-IMT),以 IMT ≥ 1.0 mm 为增厚标准;b. 有无斑块发生及其发生部位(双侧颈总动脉、颈动脉窦

部及颈内动脉)。3)由专业中医师对所有筛查对象组进行中医症候观察,填写中医证候量表。

1.6 统计学分析 使用Epidata 3.1 软件建立数据库,数据采用双人双机独立录入,合库后对数据进行核查,保证准确性。采用SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以频数、百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的一般情况比较(表1) 脑卒中高危人群中房颤组与无房颤组在是否吸烟和血脂异常方面差异有统计学意义($P<0.05$),在性别、年龄、糖尿病、高血压病、体育锻炼、是否超重及脑卒中家族史方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 2 组患者一般情况比较(n)

危险因素	非房颤组		房颤组		χ^2	P
	例数	%	例数	%		
年龄	2268		188		- .120	.904
性别 男	852	37.6%	61	32.4%	1.948	.163
	1416	62.4%	127	67.6%		
糖尿病	800	35.3%	55	29.3%	2.771	.096
血脂异常	1650	72.8%	124	66.0%	3.995	.046
高血压	1731	76.5%	133	70.7%	3.187	.074
吸烟	543	23.9%	37	19.7%	6.732	.035
体育锻炼	1585	69.9%	138	73.4%	1.027	.311
明显超重	954	42.1%	75	39.9%	.336	.562
脑卒中家族史	1177	51.9%	98	52.1%	.004	.951

2.2 房颤与颈动脉内膜增厚及斑块形成关系(表2) 在脑卒中高危人群中,房颤患者颈动脉内膜增厚及颈动脉斑块形成发生率较无房颤患者高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2 组患者超声检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

颈动脉超声情况		非房颤组		房颤组		χ^2	P
		例数	%	例数	%		
斑块形成	无	203	12.0%	34	22.5%	13.790	.000 *
	有	1493	88.0%	117	77.5%		
内膜增厚	无	176	8.9%	34	19.3%	19.682	.000 *
	有	1792	91.1%	142	80.7%		

2.3 多因素 Logistic 回归分析显示(表3) 颈动脉内膜增厚与房颤、高血压病、吸烟指数、常吃蔬菜、脑卒中家族史、体育锻炼很少等相关。

2.4 中医证候要素分析(表4) 结果显示合并房颤的脑卒中高危人群痰湿证、内风证,所占比例最多,分别为70.7%、58.0%,合并房颤人群中血瘀证、内火证所占比例最少,无房颤人群中阴虚证、血瘀证所占比例最少。6 组证候要素间差异无统计学意义。

表3 Logistic 多因素回归分析

危险因素	B	S. E.	Wals	df	Sig.	Exp (B)	EXP(B)的95% 下限	C. I. 上限
房颤	-.922	.256	13.012	1	.000	.398	.241	.656
糖尿病	.337	.193	3.036	1	.081	1.400	.959	2.045
高血压病	.644	.200	10.383	1	.001	1.904	1.287	2.817
血脂异常	.089	.068	1.709	1	.191	1.093	.957	1.249
低密度脂蛋白	.347	.233	2.221	1	.136	1.415	.896	2.234
三酰甘油	.112	.195	.328	1	.567	1.118	.763	1.640
吸烟	.600	.280	4.612	1	.032	1.823	1.054	3.153
饮酒	-.127	.275	.213	1	.644	.881	.514	1.510
常吃蔬菜	-1.370	.271	25.645	1	.000	.254	.149	.432
口味偏油	-.387	.206	3.520	1	.061	.679	.454	1.017
脑卒中家族史	-.321	.066	23.749	1	.000	.725	.637	.825
明显超重	.019	.050	.141	1	.707	1.019	.923	1.125
体育锻炼很少	-.432	.066	42.789	1	.000	.649	.570	.739

表4 2 组证候要素分布比较

证候要素		非房颤组		房颤组		χ^2	P
		例数	%	例数	%		
内风证	不符合	1023	45.1%	79	42.0%	.668	.414
	符合	1245	54.9%	109	58.0%		
内火证	不符合	1196	52.7%	91	48.4%	1.305	.253
	符合	1072	47.3%	97	51.6%		
血瘀证	不符合	1202	53.0%	92	48.9%	1.149	.284
	符合	1066	47.0%	96	51.1%		
痰湿证	不符合	781	34.4%	55	29.3%	2.075	.150
	符合	1487	65.6%	133	70.7%		
气虚证	不符合	1112	49.0%	82	43.6%	2.036	.154
	符合	1156	51.0%	106	56.4%		
阴虚证	不符合	1216	53.6%	91	48.4%	1.894	.169
	符合	1052	46.4%	97	51.6%		

3 讨论

既往研究已达成共识:高龄(≥ 75 岁)、高血压、糖尿病、近期心力衰竭、缺血性卒中或短暂性脑缺血发作病史是心房颤动相关性缺血性卒中的危险因素^[10]。本研究发现,在脑卒中高危人群中具有吸烟和血脂异常方面问题情况的房颤患者较无房颤患者更多见。在性别、年龄、糖尿病、高血压病、体育锻炼、是否超重及脑卒中家族史等方面差异无统计学意义($P<0.05$),说明吸烟和血脂异常是脑卒中高危人群伴发房颤的独立危险因素。

脑卒中是 AF 患者病死率增加的最主要原因,具有年龄较大、女性比例偏高、NIHSS 评分较高的临床特点,更易出现出血转化、并发肺炎、尿路感染、急性消化道出血等不良事件,远期预后也较差。本研究结果显示房颤患者颈动脉内膜增厚及斑块形成较无房颤者显著增高,说明房颤是颈动脉硬化及斑块形成的独立危险因素,房颤对颈动脉粥样硬化进程的影响是累积的,这与以往的研究结果类似。房颤患者普遍存在血栓前状态,其凝血因子、FIB、D-二聚

体水平较正常人显著升高^[11],这可能是房颤患者颈动脉内膜增厚及斑块形成显著高于无房颤患者的原因^[12]。

动脉斑块引起缺血性卒中的机制有两个方面:

1) 斑块脱落形成栓子,造成颅内动脉栓塞。2) 狭窄远端脑血流低灌注状态。斑块脱落形成栓子可能是非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的重要原因。一般认为斑块内脂质核心所占成分越大,纤维帽越薄就越易破裂形成血栓,从而引起脑缺血症状^[13]。冠心病伴房颤时,颈动脉粥样硬化病情也随之加重,且永久性房颤组显著高于阵发性房颤组、持续性房颤组,随着房颤持续时间的延长,患者颈动脉硬化状况将加重,这与大多数国外研究结果基本相符^[14-15]。动脉硬化是一个多因素相互影响、相互累积的过程,除年龄、性别、家族史、遗传等不可控危险因素外,吸烟、高血压病、糖尿病、血脂异常、缺乏运动、肥胖被认为是动脉硬化的可控性危险因素,与动脉粥样硬化斑块形成过程关系密切,可相互影响,加速动脉粥样硬化的进程,本研究通过 Logistic 回归分析显示:颈动脉内膜增厚与房颤、高血压病、吸烟指数、常吃蔬菜、脑卒中家族史、体育锻炼很少等相关,进一步印证相关研究。

脑卒中属于中医学“中风病”范畴。中医对中风病的传统认识十分明确,“凡人年逾四旬,气衰之际,或因忧喜忿怒,伤其气者,多有此疾”。其病机为阴阳失调,气血逆乱。病位在心、脑,与肝、肾密切相关,病理基础为肝肾阴虚,病理因素主要为风、火、痰、瘀、虚^[16-17]。本研究发现在脑卒中高危人群中痰湿证、内风证所占比例最大,合并房颤人群中血瘀证、内火证所占比例最少,无房颤人群中阴虚证、血瘀证所占比例最少。这与相关研究认为^[18],中风病急性期患者内风证、痰湿证较多见相吻合。可能由于脑卒中高危人群中痰、瘀潜伏于体内,加之有高血压、冠心病、糖尿病^[19]、高脂血症等病史,久病气血虚弱,易引起脏腑阴阳失调,气血逆乱,外风引动内风,血随气逆,夹痰、夹火,上蒙神窍,从而导致中风。多数脑卒中高危人群在最终发病前都会必然经历的一个特殊状态阶段,因此针对脑卒中高危人群的证候证素研究是可行的。但由于这个特殊阶段,各种邪气尚未达到致病程度,因此统计学无统计学意义。

对脑卒中高危人群进行筛查并早期干预,以期避免大多数脑卒中的发生具有长远的战略意义,与中医“治未病”传统思想一致。本研究以脑卒中高危人群为观察对象,通过大样本、多中心的横断面调

查,揭示脑卒中高危人群的证候要素规律,为进一步进行干预和研究奠定基础。

参考文献

- [1] 王拥军. 重视非致残性高危缺血性脑血管事件[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9): 731-732
- [2] Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global stroke statistics[J]. Int J Stroke, 2014, 9: 6-18.
- [3] Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. Stroke, 2011, 42: 3651-3654.
- [4] Liu M, Wu B, Wang W Z, et al. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. Lancet Neurol, 2007, 6: 456-464.
- [5] 于忠畅. 2009 年欧洲心脏病学会 IESCJ 参会报道[J]. 心脑血管病防治, 2009, 9(6): 421-421.
- [6] 殷红兵. 心源性栓塞的药物治疗[J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(1): 33-38.
- [7] Kneht S, Wilton SB, Haïssaguerre M. The 2010 update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. Circ J, 2010, 74(12): 2534-2537.
- [8] 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 11(1): 55-56.
- [9] 高颖. 缺血性中风证候要素诊断量表编制及方法学探讨[J]. 中医杂志, 2011, 12(52): 2097
- [10] 涂雪松. 心房颤动相关性缺血性卒中临床研究现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(1): 14-17
- [11] 秦科伟, 李学文. FIB、D-dimer 检测在评价非瓣膜性房颤患者血栓栓塞危险中的价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(10): 1196-1197.
- [12] 王建刚, 席建堂, 李劲松, 等. 老年非瓣膜性心房颤动患者发生缺血性脑卒中的危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(8): 753-756
- [13] Redgrave JE, Lovett JK, Gallagher PJ, et al. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the oxford plaque study[J]. Circulation, 中华医学超声杂志: 电子版, 2013, 10(5): 393.
- [14] Sankhyan N, Gulati S, Hari S, et al. Noninvasive screening for pre-clinical atherosclerosis in children on phenytoin or carbamazepine monotherapy: A cross sectional study[J]. Epilepsy Res, 2013, 107(12): 121-126.
- [15] Yilmaz FM, Akay H, Duranay M, et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients[J]. Clin Biochem, 2007, 40(18): 1361-1366.
- [16] 金实. 中医内伤杂病临床研究[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 201-204.
- [17] 李得民, 李淑芳, 刘金民. 采用因子分析法对超早期脑梗死进行中医证候分类的初步研究[J]. 吉林中医药, 2010, 30(11): 956-958.
- [18] 曹克刚, 於堃, 高颖. 缺血性中风急性期预后相关因素的多因素分析[J]. 天津中医药, 2007, 24(6): 462-464.
- [19] 刘苇苇, 游焱, 安然, 等. 糖尿病合并脑梗死病证研究思路与认识[J]. 吉林中医药, 2013, 33(10): 986-988.