



北京大学

# 硕士研究生学位论文

题目： 北方农村人群筛查心血管病  
高危人群策略的评估

姓 名：	司亚琴
学 号：	1110306120
院 系：	公共卫生学院
专 业：	流行病学与卫生统计学
研究方向：	医学研究中的概率建模和统计方法
导师姓名：	高培

二〇一八年五月



***Effectiveness of Different Screening  
Strategies for High Cardiovascular  
Risk in a Rural Northern Chinese  
Population***

Dissertation Submitted to  
**Peking University**

**In partial fulfillment of the requirements for the degree of  
Master of Medicine**

By  
**Yaqin Si, Master Candidate  
Epidemiology and Bio-statistics**

Dissertation Supervisor: **Pei Gao**

Department of Epidemiology and Bio-statistics

Peking University

May 2018, Beijing

## 版权声明

任何收存和保管本论文各种版本的单位和个人，未经本论文作者同意，不得将本论文转借他人，亦不得随意复制、抄录、拍照或以任何方式传播。否则，引起有碍作者著作权之问题，将可能承担法律责任。

## 北方农村人群筛查心血管病高危人群策略的评估

研究生：司亚琴

导师：高培 研究员

### 摘要

【目的】在中国北方农村人群的前瞻性队列中，评估不同的心血管病筛查策略可获得的健康收益。

【方法】本研究<sup>①</sup>纳入的研究对象为 6221 名基线未患心血管病的 40-74 岁的北京房山农村人群。本研究比较的筛查策略包括：（1）采用《中国心血管病预防指南（2017）》推荐的筛查策略；（2）采用中国动脉粥样硬化性心血管病风险预测研究（Prediction for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in China, China-PAR）风险评估模型的定量筛查策略在 40-74 岁人群中进行筛查；（3）采用 China-PAR 定量评估后在 50-74 岁人群中进行筛查。利用马尔科夫模型模拟将该人群根据上述不同的筛查策略进行心血管病危险分层，并根据指南中的推荐，对中危及以上人群采用生活方式干预，对高危人群额外进行药物治疗干预。比较不同筛查策略的健康收益，包括增额质量调整生命年（Quality-Adjusted Life Year, QALY）、可预防的心血管病发病和死亡例数、每预防 1 例心血管病发病（或死亡、每增加 1 个质量调整生命年）需筛查人数（Number needed to be screened, NNS）、及每增加 1 个质量调整生命年需生活方式干预和药物治疗的人数（Number needed to be treated, NNT）等。模型所需参数来源于本队列研究、公开发表的中国人群研究数据、Meta 分析和系统综述。针对一般人群心血管病发病率和死亡率的不确定性进行单因素敏感性分析，并针对风险比参数的不确定性进行概率敏感性分析。

【结果】与不筛查相比，采用《中国心血管病预防指南（2017）》推荐的筛查策略（策略 1）产生的 QALY 增额及其 95% 可信区间（Confidence Interval, CI）为 498（95% CI: 103-894）；在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 定量评估后进行筛查（策略 2）产生的 QALY 增额为 691（95% CI: 233-1149）；在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 定量评估后进行筛查（策略 3）产生的 QALY 增额为 654（95% CI: 199-1108）。根据策略 1、2 和 3 可预防的心血管病发病分别为 298（95% CI: 155-441）、374（95% CI: 181-567）和 346（95% CI: 154-538）。同时，采用 China-PAR 定量的筛查策略较策略 1 有显著的 QALY 增额（P 值均小于 0.05）、可预防更多的心血管病发病和死亡（P 值均小于 0.05）及较

<sup>①</sup> 本研究得到国家自然科学基金（81573226, 91546120, 81473043）和北京市自然科学基金（7162107）资助。

小的需筛查人数。采用 China-PAR 定量的筛查策略在 40-74 岁人群和 50-74 岁人群筛查的健康收益相似。三种筛查策略每增加 1 个 QALY 需生活方式干预和药物治疗的人数相近（P 值均大于 0.05）。单因素敏感性分析和概率敏感性分析的结果与主要分析结果一致。

**【结论】**在北方农村人群中开展心血管病一级预防的筛查及干预是必要的，基于 China-PAR 定量筛查的策略较《中国心血管病预防指南（2017）》推荐的筛查策略获得的健康收益更高，50 岁起利用 China-PAR 进行 CVD 筛查较 40 岁起可以减少筛查人数，获得相似的健康收益，提高筛查效率。

**【关键词】** 心血管病，筛查，一级预防

# Effectiveness of Different Screening Strategies for High Cardiovascular Risk in a Rural Northern Chinese Population

Yaqin Si

Directed by Pei Gao

## ABSTRACT

**【Objective】** To estimate the potential health benefit of screening strategies for cardiovascular diseases primary prevention in a rural Northern Chinese population.

**【Methods】** Total 6221 adults aged 40-74 years old, from rural Beijing, China and free from cardiovascular diseases at baseline were included. The following screening strategies were compared: (1) the strategy based on numbers of risk factors recommended by the Chinese Guideline for Prevention of Cardiovascular Diseases, (2) Screening people aged 40-74 based on the Prediction for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in China (China-PAR) risk prediction model, and (3) Screening people aged 50-74 using the China-PAR risk prediction model. Participates who were classified into medium- or high-risk by the corresponding strategies would be introduced to lifestyle intervention, while high risk population would take medication in addition. Markov model was used to compare the potential health benefit within 10 years in each scenario, which applied parameters from this rural Northern Chinese cohort, published literatures, meta-analysis and systematic review, clinical trials and other cohort studies of Chinese population. Quality-Adjusted Life Year (QALY) gained, CVD events/deaths could be prevented, Number Needed to be Screened (NNS) per QALY gained/per CVD event prevented/ per CVD death prevented and Number Needed to be Treated (NNT) with lifestyle intervention and medication were calculated to compare the effectiveness. One-way sensitivity analysis concerning uncertainty of incidence (mortality) rate of cardiovascular diseases and probabilistic sensitivity analysis about the uncertainty of hazard ratios were conducted.

**【Results】** Comparing with non-screening strategy, the potential health benefit of each strategy were: the strategy recommended by Chinese Guideline for Prevention of Cardiovascular Diseases (strategy 1) would gain QALY of 498 (95% CI: 103-894) and prevented 298 (95% CI: 155-441) CVD events; The strategy based on China-PAR risk prediction model in people aged 40-74 (strategy 2) would gain QALY of 691 (95% CI:

233-1149) and prevented CVD events of 374 (95% CI: 181-567); The strategy based on China-PAR risk prediction model applied to population aged 50-74 years (strategy 3) would gain QALY of 654 (95% CI: 199-1108) and prevented CVD events of 346 (95% CI: 154-538). Screening strategy based on China-PAR risk prediction model (strategy 2 or 3) would be generally better in terms of QALY gained, CVD events/deaths prevented and NNS than the strategy based on numbers of CVD risk factors. Similar benefit were obtained for the strategy 2 and 3. NNT were equivalent between different strategies. Results were consistent in the sensitivity analyses on parameters of incidence rates and hazard ratios.

**【Conclusion】** Screening people to target increased risk of cardiovascular diseases in this rural Northern Chinese population is necessary. Screening strategy based on China-PAR risk prediction model could gain more health benefit than that based on numbers of CVD risk factors.

**【KEY WORDS】** : Cardiovascular diseases, Screening, Primary prevention



# 目录

第一章 引言.....	1
1.1 心血管病流行现状 .....	1
1.2 心血管病筛查策略 .....	2
1.2.1 心血管病筛查指南.....	2
1.2.2 筛查策略的效果.....	4
1.2.3 心血管病筛查现状.....	5
1.3 风险预测模型在心血管病筛查中的应用 .....	8
1.4 心血管病危险因素及早期干预 .....	11
1.5 筛查策略的模型评价 .....	12
1.6 研究目的 .....	13
第二章 研究方法.....	14
2.1 马尔科夫队列的构建 .....	14
2.1.1 研究对象.....	14
2.1.2 评估的筛查策略.....	14
2.1.3 危险分层的定义.....	15
2.1.4 马尔科夫状态的设定.....	16
2.1.5 状态转换概率.....	19
2.1.6 健康效用值.....	19
2.2 参数收集和估计方法 .....	20
2.2.1 流行病学数据.....	20
2.2.2 筛查效果数据.....	20
2.2.3 干预效果数据.....	21
2.2.4 转换概率的构建.....	24
2.2.5 健康效用赋值.....	25
2.3 统计分析 .....	25
2.4 敏感性分析 .....	26
2.4.1 单因素敏感性分析.....	26

2.4.2 概率敏感性分析.....	27
第三章 结果.....	29
3.1 参数收集和估计.....	29
3.1.1 筛查效果估计.....	29
3.1.2 药物干预的效果估计.....	30
3.2 马尔科夫模型分析结果.....	38
3.2.1 不同筛查策略的健康收益.....	38
3.2.2 不同筛查策略之间健康收益的比较.....	39
3.3 敏感性分析.....	40
3.3.1 心血管病发病率的单因素敏感性分析.....	40
3.3.2 概率敏感性分析.....	43
第四章 讨论.....	44
4.1 筛查策略的结果分析.....	44
4.2 敏感性分析结果.....	45
4.3 定性危险分层和定量风险评估的比较.....	45
4.4 筛查及干预心血管病高危人群的效果.....	46
4.4.1 干预单一危险因素的效果.....	46
4.4.2 综合干预心血管病总体风险的效果.....	47
4.5 筛查及干预心血管病的投入.....	48
4.6 模型参数设定和研究假设.....	49
第五章 结论及展望.....	50
参考文献.....	51
附录 A 筛查策略示例图.....	58
附录 B 检索式及检索记录数.....	59
文献综述.....	61
致 谢.....	71
北京大学学位论文原创性声明和使用授权说明.....	73
个人简历、在学期间发表的学术论文与研究成果.....	74

## 缩略词表

缩略词	英文全称	中文含义
ACC	American College of Cardiology	美国心脏病学会
AHA	American Heart Association	美国心脏协会
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease	动脉粥样硬化性心血管病
AUROC	Area Under Receiver Operating Characteristic Curve	受试者工作特征曲线下面积
BMI	Body Mass Index	体质指数
CHERRY	Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou	中国鄞州电子健康档案
China-PAR	Prediction for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in China	中国动脉粥样硬化性心血管病风险预测研究
CI	Confidence Interval	置信区间
CKB	China Kadoorie Biobank	中国慢性病前瞻性研究
CVD	Cardiovascular Diseases	心血管病
ESC	European Society of Cardiology	欧洲心脏协会
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
HR	Hazard Ratio	风险比
ICD	International Classification of Diseases	国际疾病分类
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
LYG	Life Years Gained	获得生命年
NNS	Number Needed to be Screened	需筛查人数
NNT	Number Needed to be Treated	需治疗人数
PCE	Pooled Cohort Equation	汇总队列公式
QALY	Quality-adjusted Life Year	质量调整生命年
RR	Rate Ratio	率比
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation	心血管病风险系统评价
WHO	World Health Organization	世界卫生组织



# 北方农村人群筛查心血管病高危人群策略的评估

## 第一章 引言

### 1.1 心血管病流行现状

心血管病（Cardiovascular Diseases, CVD）包括冠心病、脑血管疾病和血管疾病，是目前全球和我国疾病死亡的首位原因<sup>[1,2]</sup>。1990-2013 年，我国心血管病死亡率的增长率及其 95% 置信区间（Confidence Interval, CI）为 46.0%（29.0%-60.9%），其中缺血性心脏病死因别死亡率的增长率及其 95% CI 为 90.9%（42.7%-116.3%），脑血管病死因别死亡率的增长率及其 95% CI 为 47.7%（30.0%-66.2%）<sup>[3]</sup>。

在我国人群中，冠心病发病率和死亡率都低于脑血管疾病<sup>[4]</sup>。根据《中国心血管病报告 2016》，目前我国有 1300 万脑卒中和 1100 万冠心病<sup>[2]</sup>。以脑血管病为例，全国脑卒中筛查项目的流行病学调查显示，2002-2013 年，中国人群脑卒中总体发病率平均年增长 8.3%<sup>[5]</sup>。

心血管病的流行有城乡差异和地域差异。从城乡来看，心血管病死亡率（农村 298.42/10 万，城市 264.84/10 万）和心血管病死因构成比（农村 45.01%，城市 42.61%）农村高于城市<sup>[2]</sup>。从地域上看，Sino-Monica 项目报告的 1987-1993 年中国人群冠心病和脑卒中的发病率呈现北方高于南方的模式<sup>[4]</sup>。综合 1980-2010 年文献证据的系统综述研究发现，黑龙江、西藏、吉林、辽宁、新疆、河北、内蒙古、北京和宁夏构成了我国的“卒中带”，“卒中带”地区的脑卒中发病率是非“卒中带”地区的 2 倍以上，率比（Rate Ratio, RR）及其 95% CI 为 2.16（2.10-2.22），心血管病危险因素如高血压和肥胖的患病率也高于非“卒中带”地区<sup>[6]</sup>。2012-2013 年全国疾病监测点数据显示我国东北地区脑卒中的发病率（365/10 万人年）和死亡率（159/10 万人年）最高，中部地区次之（发病率 326/10 万人年，死亡率 154/10 万人年），西南地区的发病率最低（154/10 万人年），南方地区的卒中死亡率最低（65/10 万人年）<sup>[7]</sup>。如何开展针对心血管病高危人群的一级预防筛查及干预，已成为重要的公共卫生学问题之一。

## 1.2 心血管病筛查策略

### 1.2.1 心血管病筛查指南

心血管病风险是指个体在未来一段时间内发生心血管病事件的概率。进行心血管病定性危险分层和定量风险评估是开展有针对性的心血管病一级预防实践的必要前提，已被国内外心血管病一级预防指南广泛采用。在本研究中，定性危险分层是指应用心血管病危险因素的大致水平由筛查工具判断未来发生心血管病的危险度等级：低危、中危和高危；定量风险评估是指筛查工具则利用危险因素的详细信息计算具体的心血管病绝对发病风险估计值，再根据危险分层切点进行危险度等级划分。表 1.1 总结了主要心血管病筛查指南推荐的筛查策略。

表 1.1 指南推荐的筛查策略

指南来源	筛查人群	风险评估工具	危险分层定义
WHO <sup>a</sup> 2007 <sup>[8]</sup>	40-70 岁	心血管病危险 评估图	高危：10 年心血管病事件绝对 风险 $\geq 20\%$ ，30%或 40%
ACC <sup>b</sup> /AHA <sup>c</sup> 2013 <sup>[9]</sup>	40-75 岁	PCE <sup>e</sup> 定量风险 预测模型	中危：10 年动脉粥样硬化性心 血管病绝对风险 5%-7.5%；高 危：10 年动脉粥样硬化性心 血管病绝对风险 $\geq 7.5\%$
ESC <sup>d</sup> 2016 <sup>[10]</sup>	男性 $\geq 40$ 岁， 女性 $\geq 50$ 岁或绝经	SCORE <sup>f</sup> 量表	高危：10 年心血管病死亡风险 $\geq 5\%$
中国指南 2017 <sup>[13,14]</sup>	成年人	定性风险评估 流程图	结合血压、危险因素个数和血 脂水平范围确定

a.WHO：世界卫生组织；b.ACC：美国心脏病学会；c.AHA：美国心脏协会；d.ESC：欧洲心脏协会；e.PCE：汇总队列公式；f.SCORE：心血管病风险系统评价。

2007 年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）《心血管病预防：评估和管理心血管病总体风险的指南》提供了在 40-70 岁无症状人群中筛查 10 年心血管病总体发病风险升高的定性筛查工具，利用心血管病危险评估图，根据年龄、性别、吸烟状态、血压、血脂和是否有糖尿病等危险因素的水平，判断个体的危险等级。在心血管病发病水平不同的人群和地区，世界卫生组织推荐使用不同版本的心血管病危险评估图，并可以根据经济发展水平和卫生资源的可及性采用不同的高危定义，比如：在卫生资源丰富的地区，心血管病高危定义为 10 年心血管病发病风险 $\geq 20\%$ ，在卫生资源中等的地区，心血管病高危定义为 10 年心血管病发病风险 $\geq 30\%$ ，在卫生资源有限的地区，心血管病高危定义为 10 年心血管病发病风险 $\geq 40\%$ <sup>[8]</sup>。该指南覆盖的人群多样，应用场景广泛，适用于没有建立

基于当地人群数据的心血管病筛查工具的地区开展心血管病一级预防筛查项目时使用。

《2013 年美国心脏病学会（American College of Cardiology, ACC）/美国心脏协会（American Heart Association, AHA）心血管病风险评估指南》推荐对美国无心血管病的 20-79 岁成年人进行心血管病筛查，并对其中 40-75 岁的非西班牙裔、高加索人和非裔美国人使用基于该人群数据开发的汇总队列公式（Pooled Cohort Equation, PCE）定量评估个体在 10 年内发生心血管病的风险，其中发病风险 $<5\%$ 的人群划分为低危人群，发病风险 5%到 7.5%的人群划分为中危人群，发病风险 $\geq 7.5\%$ 的人群划分为高危人群。并推荐每 4-6 年使用 PCE 模型进行一次评估，以指导生活方式干预和降脂药（他汀）的使用<sup>[9]</sup>。

欧洲心脏协会（European Society of Cardiology, ESC）发布的《2016 年欧洲心血管病临床预防指南》推荐对无心血管病病史但有心血管病危险因素的人群，40 岁及以上男性和 50 岁及以上绝经后女性进行心血管病筛查。使用基于大样本有代表性的欧洲人群数据建立的心血管病系统风险评价（Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE）量表（开发了适用于心血管病高发人群和低发人群的不同版本，并经过了外部验证）定量评估个体的 10 年心血管病死亡风险，其中 10 年心血管病死亡风险 $<5\%$ 为低中危人群，需要接受生活方式干预；10 年心血管病死亡风险 5%-10%为高危人群，需要强化生活方式干预并考虑药物治疗；10 年心血管病死亡风险 $\geq 10\%$ 为极高危人群，大部分人需要考虑药物治疗<sup>[10]</sup>。

在西方国家的心血管病预防指南中，主要推荐对 40 岁及以上人群进行心血管病风险评估，使用的风险评估工具均为基于相似人群队列研究建立的定量风险预测模型，因预测的结局不同，危险分层的切点也不同，但根据各指南划分为高危人群的将考虑接受药物治疗。

在我国，根据人群流行病学随访资料，2007 年《中国成人血脂异常防治指南》推荐综合有无心血管病、考虑血脂水平、有无高血压及其他危险因素个数等信息，进行定性心血管病危险分层的筛查策略<sup>[11]</sup>。2011 年《中国心血管病预防指南》推荐使用基于我国人群前瞻性队列研究（20 世纪 80-90 年代）开发的 10 年心血管病风险预测模型、简化风险评分表及风险预测彩图，进行心血管病总体风险定量评估的筛查策略<sup>[12]</sup>。近年来，随着研究证据的不断积累，《中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）》和《中国心血管病预防指南（2017）》在心血管病筛查策略上形成了较为统一的意见：结合危险因素个数、有无高血压和血清胆固醇水平进行定性危险分层，具体的危险因素组合方式由 2007 年版《中国成人血脂异常防治指南》中的 8 种增加到 21 种，并补充了单一危险因素评估和终生风险评估的流程<sup>[13,14]</sup>。一方面，我国指南中推荐的心血管病一级预防筛查策略向着更加

定量化的方向发展；另一方面，由于近 30-40 年我国经济的快速发展，人口老龄化、人们生活方式和生活环境的改变以及医疗条件改善等因素，心血管病及其危险因素的情况也随之发生了改变<sup>[15]</sup>，进行心血管病一级预防筛查和干预需要制定更加高效的筛查策略。

### 1.2.2 筛查策略的效果

除指南推荐的以年龄作为筛查人群的纳入标准之外，许多研究评估改变筛查人群的纳入条件对心血管病预防的效果。通过提高筛查年龄，考虑单一危险因素如心血管病家族史、肥胖和社会经济地位等信息，或者借助简易风险评估工具对人群进行预分层，可能和整群筛查识别心血管病高危人群有同样的效果，而且可以节约成本。研究证据多来自于模型研究，如表 1.2。

表 1.2 不同筛查策略的筛查效果

研究	风险评估工具	人群	筛查效果（需筛查人数）	
			预防 1 例疾病	识别 1 例高危
Selvarajah 2013 <sup>[16]</sup>	弗明翰风险预测模型	≥30 岁	147	4
		≥50 岁	62	2
		40-75 岁	45	
		50-75 岁	38	
Chamnan 2010 <sup>[17]</sup>	弗明翰风险预测模型	肥胖	44	未报告
		芬兰糖尿病风险评分	70	
		剑桥糖尿病风险评分前 60%	30	
		整群筛查（40-74 岁）		5
Lawson 2010 <sup>[18]</sup>	ASSIGN 风险预测模型	社会经济地位		3
		心血管病早发家族史	未报告	3.2
		社会经济地位或家族史		3.3
		社会经济地位且家族史		2.3
Baker 2013 <sup>[19]</sup>	QRISK2 风险预测模型	整群筛查（40-74 岁）		4-11
		社会经济地位	未报告	3-4
Pandya 2014 <sup>[20]</sup>	弗明翰风险预测模型无/有血脂指标	有血脂指标工具		
		两步筛查：无血脂指标筛为中危的有用血脂指标工具筛查	未报告	未报告

Selvarajah 等利用马来西亚全国代表性调查中 2.4 万名研究对象的数据，模拟不同起始筛查年龄（30 岁-50 岁）条件下筛查的效果和成本。发现与筛查 50 岁及以上人群的策略相比，筛查 30 岁及以上人群识别高危人群的效果提高了 5.6%，成本增加了 53.3%。每识别 1 例高危个体，筛查 30 岁及以上人群，比筛查 50 岁



及以上人群需要筛查的人数增加 1 倍<sup>[16]</sup>。Chamnan 等基于英国人群队列数据的模型研究也发现, 提高筛查起始年龄到 50 岁及以上和筛查 40 岁及以上人群的效果相似<sup>[17]</sup>。

有心血管病危险因素的个体发生心血管病的风险明显升高。在相对危险度较高的人群中更容易筛查出心血管病高危个体。心血管病家族史是心血管病的重要危险因素。Lawson 等利用苏格兰健康调查中 4 千名研究对象的数据模拟筛查心血管病高危人群。发现在有心血管病早发家族史的人群中识别 1 例高危个体需要筛查 7.4 人, 花费 170 欧元, 而筛查全部人群每 16 个人可以发现 1 例高危个体, 花费加倍<sup>[18]</sup>。针对肥胖患者的筛查项目也可以起到节约成本的作用<sup>[17]</sup>。低社会经济地位的人群中高危人群的比例也高于一般人群。Lawson 等和 Baker 等分别利用苏格兰和英格兰健康调查数据模拟心血管病筛查过程, 发现筛查低社会经济地位人群的策略会纳入更高比例的高危人群<sup>[18,19]</sup>。此外, 利用心血管病简易风险评估工具(无需实验室检测或可以仅利用现有登记信息)进行人群预分层的多阶段筛查策略也可以减少筛查成本。Chamnan 等使用简易风险评估工具在英国人群中利用医疗记录登记信息, 如年龄、性别、吸烟状态、糖尿病家族史、体质指数(Body Mass Index, BMI)和用药处方信息进行人群心血管病发病风险预分层, 评分位于前 60% 的人群接受进一步筛查的策略和整群筛查的效果相当, 而且成本更低<sup>[17]</sup>。但是同一人群中使用芬兰糖尿病简易风险评分的效果不如剑桥糖尿病简易风险评分。因此需要选择适合该人群的心血管病风险预测模型。Pandya 等在美国人群中的模型研究也发现将无血脂指标的模型作为简易风险评估工具应用于人群心血管病发病风险预分层与直接使用有血脂指标的风险预测模型效果相当, 受试者工作特征曲线下面积(Area Under Receiver Operating Characteristic Curve, AUROC)男性为 0.812-0.834, 女性为 0.774-0.780<sup>[20]</sup>。使用无血脂指标的风险预测模型可以减少部分人群的检测费用。

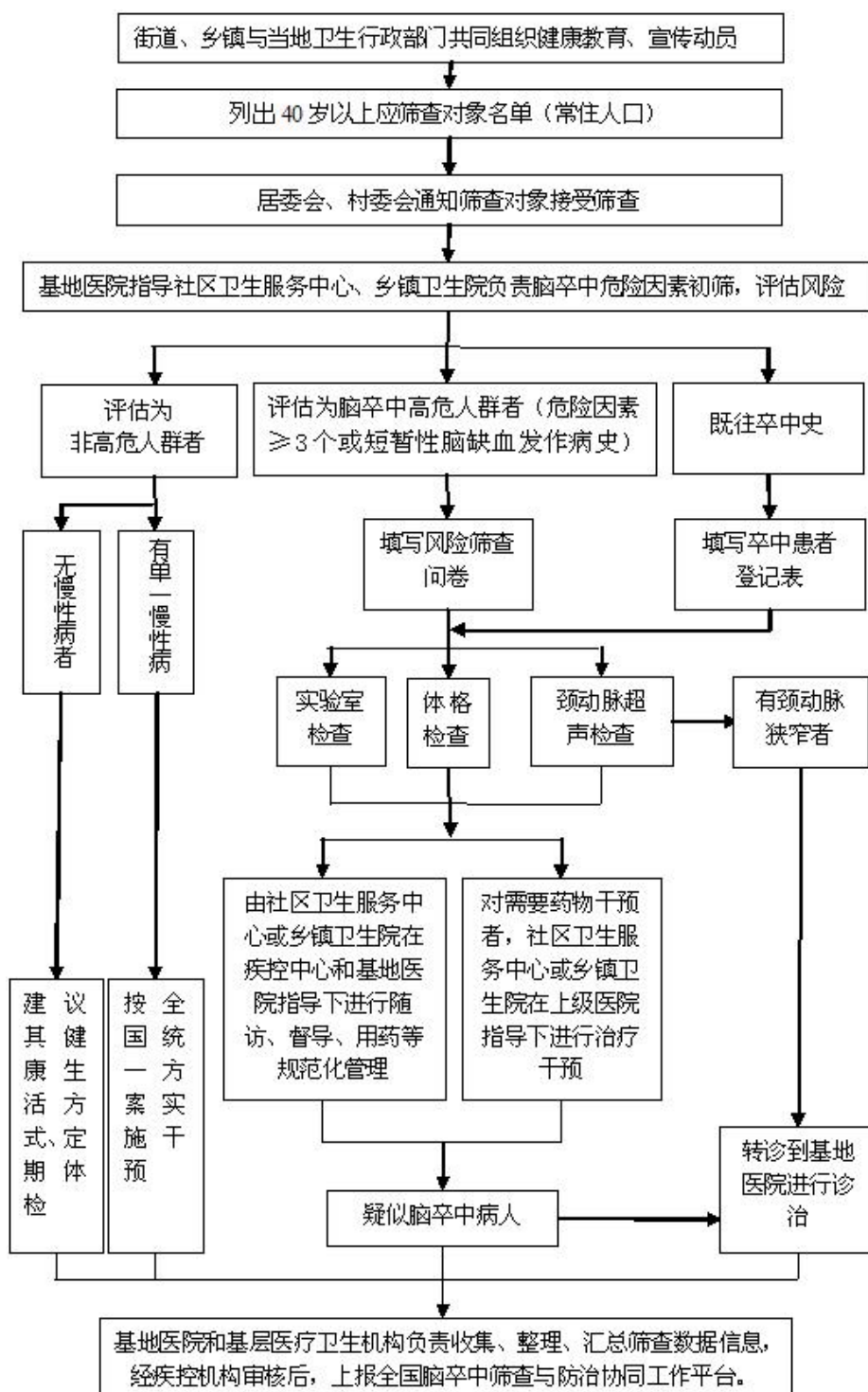
### 1.2.3 心血管病筛查现状

目前我国开展的心血管病筛查及干预项目仍然处于初期阶段, 主要通过流行病学调查发现心血管病患者及高危人群, 并在此基础上建立心血管病预防队列。在项目实施的过程中, 筛查及干预的效果需要经过较长时间的效应累积才能在人群心血管病流行情况上得以体现。进行心血管病筛查及干预实践, 一方面可以促进人群心血管病的预防, 另一方面可以探索更加适合的筛查策略。

#### 1.2.3.1 脑卒中高危人群筛查及干预项目

2012 年 4 月, 国家卫生与计划生育委员会(原卫生部)发布了《脑卒中高危人群筛查及干预试点项目管理办法(试行)》<sup>[21]</sup>, 预期在北京、山西、山东、河

南、四川和陕西 6 个省 40 个项目县筛查及干预 80 万例脑卒中高危人群，以研究和推广脑卒中高危人群筛查及干预的适宜技术。2013 年之后，项目点扩大到 31 个省 200 多个项目点 400 多个社区，每年预期筛查及随访的人数增加到 120 万。



来源于：国家卫生与计划生育委员会网站

图 1.1 脑卒中高危人群筛查和干预项目流程图

具体的筛查流程如图 1.1, 首先对 40 岁及以上人群进行基于危险因素个数的初筛。评估的 8 项危险因素包括: 高血压病史、房颤/心瓣膜病、吸烟、血脂异常或未知、糖尿病、很少进行体育活动、肥胖和脑卒中家族史, 以具有其中 3 项及以上、有短暂性缺血发作或既往有脑卒中病史的个体作为高危人群。高危人群通过实验室检查、体格检查和颈动脉超声检查进一步诊断; 根据诊断结果分别给予生活方式指导、药物干预或者转诊治疗等干预措施。

筛查结果: 根据 2013 年 9 月到 2015 年 9 月的项目数据, 全国脑卒中筛查及干预项目共筛查 1,292,010 名 40 岁及以上成年人, 检出 31,888 例脑卒中患者, 估计的总体脑卒中患病率及其 95% CI 为 2.06% (2.03%-2.08%), 男性患病率高于女性, 农村患病率高于城市, 高血压是脑卒中发生的首要危险因素, 人群归因危险度 53.2%<sup>[5]</sup>。

### 1.2.3.2 心血管病高危人群早期筛查和综合干预项目

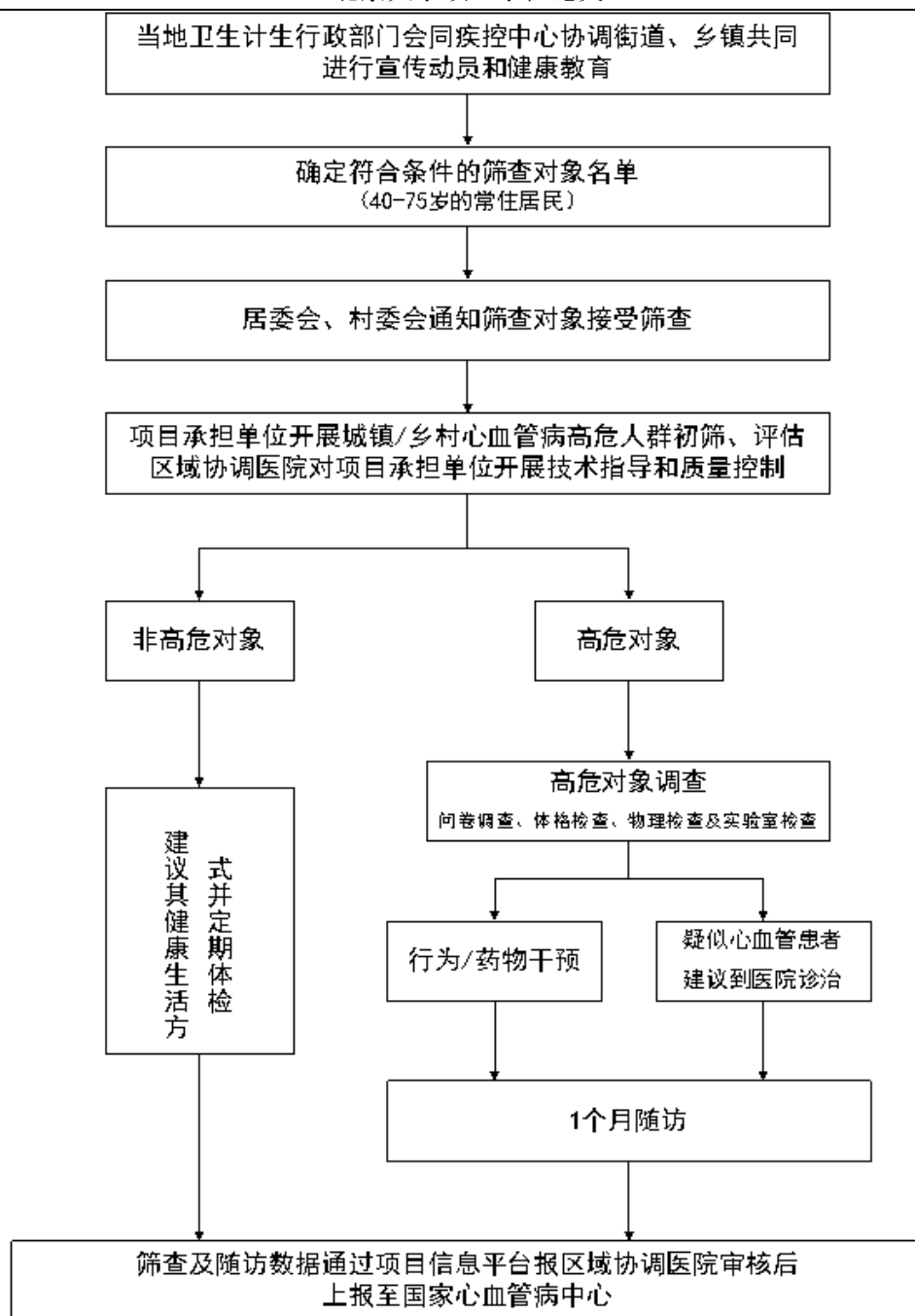
2014 年国家卫生与计划生育委员会在辽宁、吉林、浙江和广西 4 个省份试行心血管病高危人群早期筛查和综合干预项目。预期对 40-75 岁的 40 万人完成心血管病早期筛查。具体的筛查流程见图 1.2<sup>[22]</sup>。

初筛对高危人群的定义包括:

- (1) 血压或血脂单一危险因素极高,
- (2) 由世界卫生组织《心血管病预防: 评估和管理心血管病总体风险的指南》中推荐的危险评估图判断 10 年心血管病发病风险 $\geq 20\%$ <sup>[8]</sup>,
- 或者 (3) 有心血管病病史。

初筛评估为高危的人群, 进一步接受实验室检测和辅助诊断, 并为高危个体提供个体化的行为危险因素控制建议, 需要时基于指南给予药物治疗建议, 建立电子健康档案并进行随访。

筛查结果: 根据吉林省的数据, 从 2014 年 9 月到 2015 年 3 月共筛查 100,734 人, 得到 23,168 例心血管病高危人群, 高危率为 23.0%<sup>[23]</sup>。



来源于：国家卫生与计划生育委员会网站

图 1.2 心血管病高危人群早期筛查和综合干预项目流程图

### 1.3 风险预测模型在心血管病筛查中的应用

各国的筛查指南和既往的心血管病筛查研究中使用较多的是基于相似人群建立的定量心血管病风险预测模型，对研究对象的心血管病发病风险进行精准预测。一项对心血管病风险预测模型的系统综述发现，2013 年 6 月之前共有 212 篇文章描述了 363 个心血管病风险预测模型的建立和 473 个模型的外部验证，其中

82%的风险预测模型来源于欧洲和北美地区,模型外部验证的比例少(36%)<sup>[24]</sup>。由于不同人群心血管病危险因素的相对危险度、危险因素的平均水平、心血管病平均发病率和心血管病不同亚型的发病构成不同<sup>[25]</sup>,将心血管病风险预测模型应用到模型开发人群以外的另一个人群时,如果模型开发人群和应用人群较为接近,预测效果较好;模型开发人群和应用人群的差异越大,如存在种族差异时,越有可能发生系统性的风险高估或低估<sup>[26,27]</sup>。因此对开发于其他人群的心血管病风险预测模型进行再校准或者开发基于我国人群代表性队列研究数据的心血管病风险预测模型可以为定量评估心血管病发病风险提供更加合适的工具<sup>[25]</sup>。

在中国人群中开发、再校准或应用心血管病风险预测模型的研究来自于6个队列研究,共发表了7个心血管病风险预测模型,如表1.3。风险预测模型区分不同危险度人群的能力都较好。队列研究的建立时间为1961-1998年之间,基线时期研究对象的年龄多为35岁及以上。其中有4个心血管病风险预测模型以主要心血管病事件为研究终点<sup>[28-31]</sup>,1个预测模型以冠心病事件为研究终点<sup>[32]</sup>,2个预测模型以卒中事件为研究终点<sup>[33,34]</sup>。预测年限大多为10年<sup>[28,29,31-33]</sup>,1个预测模型的预测年限为8年<sup>[30]</sup>,1个预测模型用于预测心血管病终生风险<sup>[34]</sup>。通常风险预测模型研究会为不同性别的人群建立单独的心血管病风险预测模型,仅Chien 2010<sup>[33]</sup>把性别作为一个危险因素纳入模型中。较早建立的研究队列因指标检测的质量控制无法严格实施而采用了替代指标<sup>[28]</sup>。纳入变量最少的是基于亚洲人群数据建模应用到中国人群中的研究<sup>[30]</sup>。最新的心血管病风险预测模型由2016年中国动脉粥样硬化性心血管病风险预测研究(Prediction for Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk in China, China-PAR)建立,China-PAR模型用于预测10年动脉粥样硬化性心血管病(Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, ASCVD)的发病风险,模型中在传统心血管病危险因素(性别、年龄、胆固醇水平、血压水平、目前是否吸烟、是否患有糖尿病)<sup>[35]</sup>的基础上,加入了新的预测变量及变量与年龄的交互作用项,进行了内部和外部验证。本课题组前期研究<sup>[36]</sup>将China-PAR心血管病风险预测模型和基于美国人群数据开发的PCE模型在中国北方农村人群中进行了初步验证,并比较了两者预测5年心血管病发病风险的能力,发现China-PAR风险预测模型在中国北方农村人群5年心血管病发病风险的预测能力上优于PCE模型。但需要注意的是,基于China-PAR的筛查策略与中国指南推荐的定性方案相比在一般人群中能够获得的潜在的健康收益仍需要进一步研究。因此,本研究在中国北方农村人群的前瞻性队列中,评价心血管病不同筛查策略的效果,可以为一级预防实践提供证据。

表 1.3 开发或应用于中国人群的心血管病风险预测模型

队列或模型	队列时间	基线年龄	事件数/队列人数	结局	传统危险因素 <sup>a</sup>	其他危险因素	预测能力	
							区分度 AUROC <sup>b</sup>	校准度 ( $\chi^2$ )
王薇 2003 <sup>[29]</sup>	1992-2002	35-64 岁	520/31728	10 年缺血性心血管事件	全	无	0.78 (男) 0.76 (女)	-
Liu <sup>[32]</sup> 2004	1992-2002	35-64 岁	191/30121	10 年冠心病硬终点事件	全	无	0.74 (男) 0.76 (女)	12.6 (男) 14.2 (女)
Wu 2006 <sup>[28]</sup>	1983/84-2000	35-59 岁	360/9903	10 年缺血性心血管事件	减 HDLC <sup>c</sup>	加 BMI <sup>d</sup>	0.80 (男) 0.79 (女)	-
Barzi 2007 <sup>[30]</sup>	1961-1997	30-75 岁	2285/172077	8 年心血管事件	减 HDLC <sup>c</sup> , 糖尿病	无	0.76 (男) 0.80 (女)	16.7 (男) 12.2 (女)
Chien 2010 <sup>[33]</sup>	1990-2007	≥35 岁	240/3513	10 年卒中风险预测	减 TC <sup>e</sup> , HDL-C <sup>c</sup>	加卒中家族史、房颤、糖尿病	0.77	-
Wang 2016 <sup>[34]</sup>	1992-2010	35-84 岁	719/21953	终生卒中事件	全	加 BMI <sup>d</sup>	-	-
Yang <sup>[31]</sup> 2016	1998-2015	35-74 岁	1048/21320	10 年心血管事件	全	加 BMI <sup>d</sup> , 腰围, 地理分布, 城乡, ASCVD <sup>f</sup> 家族史	0.79 (男) 0.81 (女) <sup>g</sup>	13.1 (男) 12.8 (女)

a. 心血管病传统危险因素包括性别、年龄、收缩压、TC、HDL-C、是否患有糖尿病和目前是否吸烟；b. AUROC：受试者工作特征曲线下面积；c. HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；d. BMI：体质指数；e. TC：总胆固醇；f. ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病；g. 报告的是 C-指数。

## 1.4 心血管病危险因素及早期干预

本研究中筛查策略及干预措施是一套整体的心血管病一级预防方案，经过筛查策略评价为不同危险分层的人群将根据《中国心血管病预防指南（2017）》的推荐，对中危及以上人群进行生活方式干预，具体包括戒烟、减少食盐摄入和控制体重；对高危人群额外进行降压联合调脂的药物治疗<sup>[14]</sup>。

生活方式危险因素和代谢危险因素对心血管病发病具有协同作用<sup>[37]</sup>。在中国人群中开展心血管病危险因素早期干预的研究更加关注对单一危险因素的干预而不是联合使用多种干预措施。自 1974 年起，我国就已经建立了心血管病高危人群筛查和管理的队列研究，如首钢高血压队列研究（1974）<sup>[38]</sup>等 9 个全国性或区域性的心血管病队列研究，研究人群从 9 万到 50 万人不等，随访时间 4-20 年<sup>[39]</sup>。研究发现，通过干预糖尿病、高血压等单一危险因素，可以减少 17%-74% 的心血管病发病和死亡<sup>[40]</sup>。

中国慢性病前瞻性研究（China Kadoorie Biobank, CKB）是样本量最大的全国代表性队列研究，该研究对约 50 万中国人群的随访发现，有 2/3 的中国男性有吸烟史，与 CKB 早期建立的人群队列相比，男性中归因于吸烟造成的死亡风险在 15 年后增长了约一倍<sup>[41]</sup>；超重、肥胖是中国人群缺血性心脏病死亡及脑血管病死亡的危险因素<sup>[42]</sup>。

基于 125 万人群数据的研究发现高血压患者在 30 岁时发生心血管病的终生风险是 63.3%，比血压正常者的风险高 15% 以上，且发病年龄约早 5 年<sup>[43]</sup>。1991-2011 年中国健康与营养调查<sup>[44]</sup>显示，中国人群高血压患病率从 23.4% 增长到 28.6%，但是高血压的知晓率和治疗率低，需要采取筛查和早期干预措施。中国卒中一级预防研究（2008），首次在社区高血压患者中进行随机对照试验研究，比较联合使用依那普利和叶酸与单纯使用依那普利相比，对卒中发病率的效果，RR 值及其 95% CI 为 0.80（0.69-0.92）<sup>[45]</sup>。

除高血压外，血脂异常也是心血管病的重要危险因素。根据我国 2011 年健康与营养调查九省市 9 千名研究对象的数据显示，我国成人中血脂异常的患病率为 39.91%，男性患病率高于女性（51.11%/31.06%），城市人群患病率高于农村（42.56%/38.72%）<sup>[46]</sup>。中国多省市心血管病危险因素队列（1992-2004 年）中基线无心血管病的 3 万名 35-64 岁研究对象的资料表明，以非高密度脂蛋白水平（non-HDL-C）<3.37 mmol/L 作为参照，在 non-HDL-C 3.37-4.13 mmol/L，4.14-4.91 mmol/L 和 ≥4.92 mmol/L 组发生缺血性心血管病事件的风险比及其 95% CI 为 1.38（0.97-1.94）到 2.23（1.48-3.35）<sup>[47]</sup>。大量研究证据表明，将 LDL-C 降低至目前心血管病预防指南推荐目标值以下，可以获得额外的预防心血管病收益<sup>[48]</sup>。

使用他汀类或者其他类降脂药，LDL-C 水平每降低 1 mmol/L，主要心血管病发生的风险降低 23%，RR 值及其 95% CI 为 0.77 (0.75-0.79) [49]。在心血管病高危人群一级预防中使用他汀降脂是各国心血管病预防指南的共识，但是研究证据多来自于西方人群中的随机对照试验研究，一项系统综述研究中综合了他汀在一级预防中应用的随机对照试验研究，纳入的 19 个研究中只有 1 个来自亚洲人群，1 个多中心研究包含亚洲人群[50]。阿托伐他汀在中国人群中的随机对照试验研究主要来自于心血管病二级预防人群，研究样本量较少，观察时间短，研究结局为血脂水平等替代指标[51]。他汀在中国人群心血管病一级预防中的长期效果未知。此外，临床实践中，我国临床医师对使用他汀类药物进行心血管病一级预防的认识不足，直到患者出现心血管病事件时才开始使用他汀类药物；患者由于他汀类药物费用高及可能出现不良反应如肌肉症状和肝脏损伤等而对他汀类药物治疗的依从性较差[52]。目前，综合评估生活方式干预和药物治疗对心血管病高危人群长期结局的效果研究较少。

## 1.5 筛查策略的模型评价

研究慢性疾病时，无论是进行队列研究还是试验研究，都需要足够长的研究周期来得到预期的疾病结局事件或者干预效果数据。心血管病一级预防筛查及基于生活方式和药物治疗的早期干预，对临床结局如心血管病发病或死亡的影响，很难在短时间内观察到。并且大规模的筛查及干预试验研究需要投入大量的人力和物力，研究的随访时间通常受限。马尔科夫模型为医学决策研究提供了高效率且低成本的理论研究方法。

马尔科夫模型在医学决策研究中的应用场景广泛：将随访时间较短的试验研究延伸到更长时间的随访以比较重要结局事件的经济效益；将亚临床结局扩展到有临床意义的终点事件；基于已有的研究证据进行多种干预措施的效果比较；或者在进行试验研究前，预先通过模型研究给予理论参考等[53]。

本研究采用马尔科夫模型构建不同筛查策略与不筛查相比预防心血管病的效果，可以为后续试验研究提供理论参考。马尔科夫模型适用于模拟长期的随机过程，如持续暴露于慢性疾病风险中的人群，其随机性体现在疾病何时发生具有不确定性和疾病发生的次数具有不确定性[54]。人群中的个体，是否发生、何时发生及发生几次心血管病都有不确定性。心血管病的发病特征符合马尔科夫模型的应用条件。

马尔科夫模型模拟慢性病队列的基本原理为：根据研究者的研究目的，按照疾病的自然转归过程人为将其分解成相互独立的几个健康状态；设定一个周期（通常是 1 年，传染病或急性病周期可以更短）内各个状态之间的转换概率；在



每种状态或者状态转换过程中设置健康效用值<sup>[55]</sup>。个体依照状态转换概率在各个状态之间进行转换,通过多次状态转换,个体将累积在每个状态上的健康效用值,估计出疾病的发展和健康产出。利用个体水平的信息进行马尔科夫队列模拟,可以根据队列人群中不同个体的差异性(如性别和年龄),决定个体在模型中的状态转换概率并且可以考虑疾病复发对结果的影响<sup>[56]</sup>。

本研究采用建立马尔科夫队列的一般思路,见图 1.3。

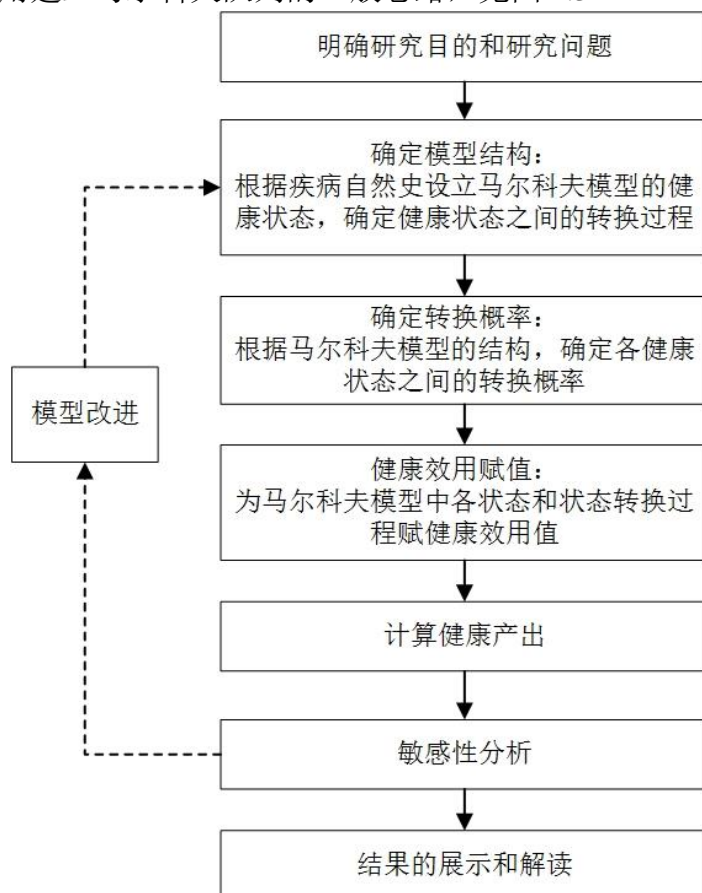


图 1.3 建立马尔科夫队列的一般思路

## 1.6 研究目的

本研究利用中国北方农村人群心血管病危险因素及发病风险特征数据和其他公开发表的数据,构建马尔科夫队列,计算不同心血管病筛查策略的健康产出。

(1) 评估与不筛查相比,在一级预防人群中筛查及干预心血管病高危人群的健康收益;

(2) 比较基于危险因素个数的定性筛查策略(中国指南推荐)与基于风险预测模型的定量筛查策略的健康收益;

(3) 比较筛查 50-74 岁人群与筛查 40-74 岁人群的健康收益。

## 第二章 研究方法

### 2.1 马尔科夫队列的构建

#### 2.1.1 研究对象

##### 2.1.1.1 研究设计

本研究的研究对象来源于一项以人群为基础的前瞻性队列研究（2010 年 6 月-2017 年 1 月）<sup>[57]</sup>，纳入其中基线年龄 40-74 岁，无心血管病病史，且主要研究变量未缺失的 6221 人。队列研究已通过北京大学生物医学伦理委员会的批准，所有研究对象调查前均书面签署知情同意书。

##### 2.1.1.2 危险因素

研究所需的主要危险因素包括：性别、基线年龄、BMI、腰围、收缩压（Systolic Blood Pressure, SBP）、舒张压（Diastolic Blood Pressure, DBP）、总胆固醇（Total Cholesterol, TC）、高密度脂蛋白胆固醇（High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C）和目前是否吸烟、是否接受降压药治疗、是否患有糖尿病、是否有动脉粥样硬化性心血管病（Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, ASCVD）家族史。

##### 2.1.1.3 结局及定义

队列研究随访的主要结局包括：致死和非致死性脑卒中和冠心病。脑卒中定义为有明确的脑卒中（ICD-10 编码为 I60~I64、I67、I69）包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中，且必须经过 CT 或核磁共振成像确诊；冠心病（ICD-10 编码为 I20~I25）的定义为有明确心绞痛、心肌梗死病史并在服用药物，疾病由二级以上医院的专业医生结合既往病史和辅助检查确认，对于不能当时确诊者，通知研究对象 1 周内到指定二级医院进行复查<sup>[57]</sup>。

#### 2.1.2 评估的筛查策略

本研究比较筛查与不筛查、采用中国指南推荐的定性筛查策略与采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略、在 50-74 岁与 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略的健康产出与投入是否有差异。主要评估的 3 种筛查策略包括：

策略 1：在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛

查策略；

策略 2：在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略；

策略 3：在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略。

分别对应筛查策略示例图（附录 A）中的分枝 2-4，图中的分枝 1 代表不筛查。

只在基线进行一次筛查，评定个体在不同策略中的危险分层水平。本研究中各筛查策略的筛查人群、风险评估工具、危险分层方式及干预措施见表 2.1。

表 2.1 本研究中探讨的筛查策略

筛查策略	筛查人群	风险评估工具	危险分层方式	干预措施
策略 1 <sup>a</sup>	40-74 岁	中国指南推荐的筛查流程	根据是否患有高血压、是否患有糖尿病和危险因素个数分层 <sup>d</sup>	中危 生活方式干预 高危 生活方式干预和药物治疗
策略 2 <sup>b</sup>	40-74 岁	China-PAR 风险预测模型	发病风险 5%~10% 发病风险≥10%	中危 生活方式干预 高危 生活方式干预和药物治疗
策略 3 <sup>c</sup>	50-74 岁	China-PAR 风险预测模型	发病风险 5%~10% 发病风险≥10%	中危 生活方式干预 高危 生活方式干预和药物治疗

a.策略 1：在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛查策略；b.策略 2：在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略；c.策略 3：在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略；d. 具体分层情况如下文所述。

### 2.1.3 危险分层的定义

中国指南推荐的定性筛查策略的危险分层切点根据是否患有高血压、是否患有糖尿病、危险因素个数（计数的危险因素包括吸烟，低 HDL-C 及男性≥45 岁或女性≥55 岁）和血脂水平定义<sup>[14]</sup>。

中危定义为：

- （1）非高血压患者有 2 个危险因素且  $5.2\text{mmol/L} \leq \text{TC} < 7.2\text{mmol/L}$ ；
- （2）非高血压患者有 3 个危险因素且  $4.1\text{mmol/L} \leq \text{TC} < 7.2\text{mmol/L}$ ；
- （3）高血压患者有 1 个危险因素且  $4.1\text{mmol/L} \leq \text{TC} < 7.2\text{mmol/L}$ ；
- （4）高血压患者有 2 个危险因素且  $3.1\text{mmol/L} \leq \text{TC} < 4.1\text{mmol/L}$ 。

高危定义为：

- （1）糖尿病患者（≥40 岁）；
- （2）单个危险因素水平极高者：包括  $\text{TC} \geq 7.2\text{mmol/L}$ ，3 级高血压（收缩压 ≥180mmHg 或舒张压 ≥110mmHg）等；

- (3) 高血压患者有 2 个危险因素且  $TC \geq 4.1 \text{ mmol/L}$ ;
- (4) 高血压患者有 3 个危险因素且  $TC \geq 3.1 \text{ mmol/L}$ ;
- (5) 55 岁以下发病风险为中危的人群中有以下任意 2 个危险因素的——收缩压  $\geq 160 \text{ mmHg}$  或舒张压  $\geq 100 \text{ mmHg}$ , 非-HDL-C (总胆固醇-高密度脂蛋白胆固醇)  $\geq 5.2 \text{ mmol/L}$ , HDL-C  $< 1.0 \text{ mmol/L}$ , BMI  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  和吸烟。

China-PAR 风险预测模型纳入的变量及其系数见表 2.2。根据 China-PAR 心血管病风险评估模型<sup>[31]</sup>, 计算十年心血管病发病风险。危险分层方案为:  $\geq 10\%$  定义为高危,  $5\%-9.9\%$  定义为中危,  $< 5\%$  定义为低危。

表 2.2 China-PAR 风险预测纳入变量和系数

纳入变量	参数 (男性)	参数 (女性)
$\ln^a$ (年龄), 岁	31.97	24.87
$\ln^a$ (治疗后收缩压), mmHg	27.39	20.71
$\ln^a$ (未治疗收缩压), mmHg	26.15	19.98
$\ln^a$ (总胆固醇), mg/dL	0.62	0.06
$\ln^a$ (高密度脂蛋白胆固醇), mg/dL	-0.69	-0.22
$\ln$ (腰围), cm	-0.71	1.48
目前吸烟 (1=是, 0=否)	3.96	0.49
糖尿病 (1=是, 0=否)	0.36	0.57
地域 (1=北方, 0=南方)	0.48	0.54
ASCVD <sup>b</sup> 家族史 (1=有, 0=无)	6.22	-
$\ln^a$ (年龄) $\times$ $\ln^a$ (治疗后收缩压)	-6.02	-4.53
$\ln^a$ (年龄) $\times$ $\ln^a$ (未治疗收缩压)	-5.73	-4.36
$\ln^a$ (年龄) * 目前吸烟	-0.94	-
$\ln^a$ (年龄) * ASCVD <sup>b</sup> 家族史	-1.53	-
均值	140.68	117.26
生存率 $S_0$ (10)	0.9707	0.9851

来源于 China-PAR 研究<sup>[31]</sup>; a.对变量进行自然对数转换; b. ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管病。

#### 2.1.4 马尔科夫状态的设定

马尔科夫状态的设定需要考虑的因素有: 研究目的, 疾病的自然史, 模型中各状态转换概率的可得性。本研究的目的是评价不同心血管病筛查策略在 10 年内预防心血管病的健康产出。基于已经发表的文献<sup>[58]</sup>, 本研究设定 4 种马尔科夫状态: “未患心血管病” (状态 1)、“患有心血管病” (状态 2)、“死于心血管病”

(状态3), 和“死于非心血管病”(状态4)。在一个周期内(1年), 状态之间可能存在的转换关系如图2.1。

研究对象在基线时均未发生心血管病, 进入马尔科夫循环的起始状态都为“未患心血管病”。“未患心血管病”的个体通过筛查可以发生心血管病, 发生心血管病并存活的个体进入“患有心血管病”状态, 发生心血管病并死亡的个体进入“死于心血管病”状态; 未发生心血管病的个体可以因竞争风险进入“死于非心血管病”状态或者仍然处于“未患心血管病”状态。

进入“患有心血管病”状态的个体仍然有复发心血管病的风险, 复发心血管病并存活的个体仍然进入“患有心血管病”状态, 复发心血管病并死亡的个体进入“死于心血管病”状态; 未复发心血管病的个体可以因竞争风险进入“死于非心血管病”状态或者仍然处于“患有心血管病”状态。

处于“未患心血管病”状态和“患有心血管病”状态的个体可以继续进行马尔科夫循环到第10年为止; “死于心血管病”和“死于非心血管病”是吸收状态, 在10年内进入这两个状态的个体终止循环。

模型的循环周期为一年, 即假设上述不同健康状态发生转换的最短时间间隔是1年。根据马尔科夫模型的基本假设, 每一个周期(每一年)只能进行一次状态转换, 每一年结束, 个体必须处于上述状态之一, 下一次循环可能发生的状态转换只和上一次循环末所处的状态有关, 而与之前的状态无关。因此在循环过程中, 个体将根据当前所处的状态按照各个分枝的发生概率随机选择路径进入下一个状态。各心血管病筛查策略中划分为不同危险分层的人群分别通过马尔科夫循环构建10年队列。

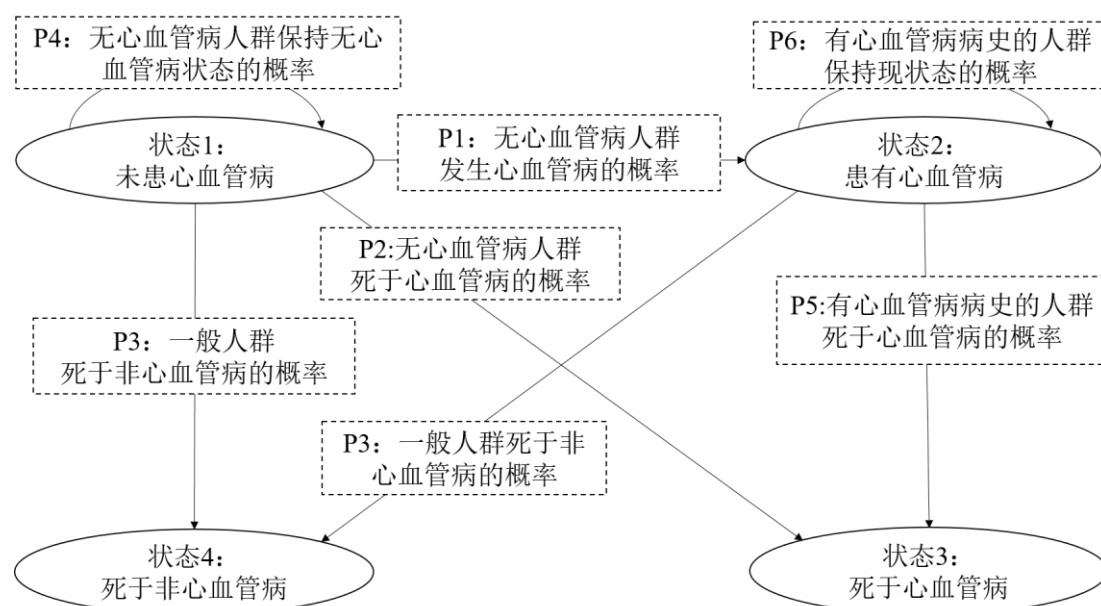


图 2.1 马尔科夫状态转换图

表 2.3 马尔科夫模型中与转换概率计算有关的变量列表

模型中的变量	命名
性别	sex
某循环周期个体的年龄段	age_stg_ctg
无心血管病人群发生心血管病的概率, 低危	p_live_cvd_l
无心血管病人群发生心血管病的概率, 中危	p_live_cvd_m
无心血管病人群发生心血管病的概率, 高危	p_live_cvd_h
无心血管病人群死于心血管病的概率, 低危	p_live_cvdth_l
无心血管病人群死于心血管病的概率, 中危	p_live_cvdth_m
无心血管病人群死于心血管病的概率, 高危	p_live_cvdth_h
有心血管病病史的人群复发心血管病的概率	p_ccvd_acvd
有心血管病病史的人群死于心血管病的概率	p_ccvd_cvdth
一般人群死于非心血管病的概率	p_live_oth_death
有心血管病病史复发心血管病的风险比	HR_cvdhistory_cvd
有心血管病病史死于心血管病的风险比	HR_cvdhistory_cvdth
高危人群死于心血管病的风险比	HR_high_live_cvdth
策略 1 <sup>a</sup> 低危人群发生心血管病的风险比	HR_l_stg1
策略 2 <sup>b</sup> 低危人群发生心血管病的风险比	HR_l_stg2
策略 3 <sup>c</sup> 低危人群发生心血管病的风险比	HR_l_stg3
策略 1 <sup>a</sup> 中危人群发生心血管病的风险比	HR_m_stg1
策略 2 <sup>b</sup> 中危人群发生心血管病的风险比	HR_m_stg2
策略 3 <sup>c</sup> 中危人群发生心血管病的风险比	HR_m_stg3
策略 1 <sup>a</sup> 高危人群发生心血管病的风险比	HR_h_stg1
策略 2 <sup>b</sup> 高危人群发生心血管病的风险比	HR_h_stg2
策略 3 <sup>c</sup> 高危人群发生心血管病的风险比	HR_h_stg3
戒烟对心血管病发病的效应值	HR_smk_cvd
戒烟对心血管病死亡的效应值	HR_smk_cvdth
减少食盐摄入对心血管病发病的效应值	HR_salt_cvd
减少食盐摄入对心血管病死亡的效应值	HR_salt_cvdth
控制体重对心血管病发病的效应值	HR_wtc_cvd
控制体重对心血管病死亡的效应值	HR_wtc_dth
药物治疗对心血管病发病的效应值	HR_hpt_lip_cvd
药物治疗对心血管病死亡的效应值	HR_hpt_lip_cvdth
发生心血管病的患者急性死亡的概率	p_acvd_cvddth

a.策略 1: 在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛查策略; b.策略 2: 在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略; c.策略 3: 在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略。

### 2.1.5 状态转换概率

未患心血管病的健康人可以通过筛查转化到不同的发病或死亡状态,也可以维持在原本的健康状态。需要的参数包括:一般人群分年龄分性别的心血管病发病概率、心血管病死亡概率、非心血管病死亡概率数据。

心血管病患者,可以复发心血管病或死于心血管病,也可以不发病维持在患有心血管病状态,并且假设患有心血管病不会影响患者死于非心血管病的概率。需要查询的参数包括与一般人群相比心血管病患者复发心血管病事件的风险比(Hazard Ratio, HR)和死于心血管病风险比。

首次发生心血管病的个体或者复发心血管病的个体,可以在急性期死亡,或者存活。需要查询的数据为发生心血管病的患者急性死亡的概率。

个体在不同筛查策略中经过心血管病危险分层,划分为低、中、高三种不同的心血管病危险等级,与一般人群相比发生心血管病和死于心血管病的风险在不同危险等级不同。需要的参数为不同筛查策略下划分为不同危险等级的人群与一般人群相比发生心血管病的风险比和死于心血管病的风险比。

经过筛查划分为中危的人群将接受生活方式干预,本研究考虑的生活方式干预包括戒烟、控制体重和减少食盐摄入;划分为高危的人群除了要接受生活方式干预,额外增加降压药和降脂药的治疗。需要的参数为:各干预措施联合使用或者独立使用时对心血管病发病和心血管病死亡的效应值。

模型中与转换概率计算有关的所有变量见表 2.3。

### 2.1.6 健康效用值

马尔科夫模型中的各个状态及不同状态之间的相互转换过程都可以进行健康效用赋值。《中国药物经济学评价指南》推荐使用质量调整生命年(Quality-Adjusted Life, QALY)衡量健康效用<sup>[59]</sup>。

进行 10 年队列模拟的个体从进入队列的第 0 个周期(基线时间)开始,直到第 9 个周期(如果个体在第 9 个周期之前死亡,按死亡的周期计)结束,个体在每个周期经历过的所有状态和状态转换过程对应的效用值进行累加,即可得到该个体 10 年的质量调整生命年。计算质量调整生命年时使用健康效用值做生命质量的调整权重,与健康状态相关的健康效用值通常是 0-1 之间的数值。本研究涉及的与健康产出计算相关的变量如表 2.4。



表 2.4 马尔科夫模型中与健康产出计算有关的变量列表

状态或状态转换过程	健康效用值命名
未患心血管病状态	out_cvd_free
患有心血管病状态	out_cvd
死亡（死于心血管病或非心血管病）	out_dth
首次发生或复发心血管病并存活	out_trans_to_cvd

## 2.2 参数收集和估计方法

### 2.2.1 流行病学数据

一般人群分年龄段（40-44 岁，45-49 岁，50-54 岁，55-59 岁，60-64 岁，65-69 岁，70-74 岁）、分性别的心血管病发病率，心血管病死亡率和非心血管病死亡率数据将通过查询已公开发表的中国人口统计数据得到，可能的来源有《中国心血管病报告》，《中国卫生统计年鉴》，全国人口普查数据和全球疾病负担研究数据等。为了保证研究所需的发病率、死亡率数据来源和数量级一致，本研究最终采用来源于全球疾病负担研究<sup>[60]</sup>公布的 2010 年中国人群心血管病发病率、心血管病死亡率和非心血管病死亡率数据，见表 2.5。发生心血管病的个体急性期死亡率数据来源于中国人群的心血管病住院死亡率和 30 天死亡率数据，本研究使用的范围是 2%到 10%<sup>[61, 62]</sup>。

表 2.5 2010 年中国人群心血管病发病率、心血管病死亡率和非心血管病死亡率数据

年龄段	心血管病发病率		心血管病死亡率		非心血管病死亡率	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
40-44 岁	0.003888	0.004545	0.000819	0.000351	0.002494	0.001137
45-49 岁	0.006729	0.007094	0.001340	0.000643	0.003399	0.001620
50-54 岁	0.010564	0.010133	0.002302	0.001206	0.004951	0.002475
55-59 岁	0.015291	0.013734	0.003665	0.002014	0.007282	0.003705
60-64 岁	0.022078	0.018272	0.006404	0.003872	0.011159	0.005850
65-69 岁	0.030980	0.023744	0.011155	0.006996	0.016946	0.009060
70-74 岁	0.043589	0.033907	0.019978	0.013398	0.026305	0.014907

来源于全球疾病负担研究<sup>[60]</sup>公开发布的数据

### 2.2.2 筛查效果数据

不同筛查策略下不同危险分层的人群与一般人群相比，心血管病发病的风险



比数据由北方农村前瞻性队列研究数据进行估计。利用本队列人群的基线特征,根据 2.1.3 节中描述的危险分层方式,分别评估每个研究对象在各筛查策略中的心血管病危险分层情况。采用 Cox 比例风险模型分别计算与一般人群相比,不同筛查策略中划分为低危、中危和高危人群的发病风险比。

不同筛查策略下不同危险分层的人群与一般人群相比,心血管病死亡的风险比数据使用已发表的中国人群疾病多重共患和死亡的关联研究数据<sup>[63]</sup>。该研究采用中国鄞州电子健康档案 (Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou, CHERRY) 研究中 96 万中国人群的数据进行分析,考虑的共患疾病有高血压、糖尿病、心血管病和癌症,1 种疾病、2 种疾病和 3 种疾病的患病率及 95% CI 分别为 16.16% (16.09%-16.23%), 4.11% (4.07%-4.15%) 和 0.36% (0.35%-0.38%), 死亡风险比 HR 值及其 95% CI 为 1.17 (1.14-1.21), 1.78 (1.72-1.86) 和 2.97 (2.76-3.19)。在本研究中,假定低危和中危人群死于心血管病的概率与一般人群相同,高危人群的心血管病死亡风险与 CHERRY 研究<sup>[63]</sup>中患有一种疾病的死亡风险相同,HR 及其 95% CI 为 1.17 (1.14-1.21)。

## 2.2.3 干预效果数据

### 2.2.3.1 生活方式干预

本研究考虑的生活方式干预措施包括戒烟干预、控制体重和减少食盐摄入。干预措施使心血管病发病和心血管病死亡危险度降低的效应值参数来源于已发表文献。优先采用多种干预措施联合使用的效应值和来源于中国人群的试验研究或者系统综述和 Meta-分析研究,未找到适合参数时,借鉴队列研究数据或其他国家的试验研究数据。最终应用于模型中的效应值见表 2.6。

减少食盐摄入对心血管病发病和死亡的长期效应参数来源于系统综述和 Meta-分析。到 2013 年 5 月前,有 8 项随访时间超过 6 个月的随机对照试验研究报告了减少食盐摄入对心血管病发病和死亡的效果。本研究中使用其中报告的减少食盐摄入对最长随访时期内发生主要心血管病事件的效应值和试验结束时发生心血管病死亡的效应值<sup>[64]</sup>。

戒烟干预对心血管病发病的效应值参数来源于系统综述和 Meta-分析。到 2011 年 12 月,有 45 篇文献 (平均随访时间为 24 个月) 报告了在工作场所、酒店和其他公共场所禁烟对心血管病发病住院或死亡的效应值<sup>[65]</sup>。戒烟干预对心血管病死亡的效应值参数来源于队列研究。该研究<sup>[66]</sup>对 6 万名 45-74 岁的华裔平均随访 5.8 年,报告了新戒烟的人群与目前吸烟的人群相比,发生心血管病死亡的 HR 值。

减重对长期心血管病事件的效应值来源于系统综述和 Meta-分析,到 2015 年

12 月前, 在肥胖患者 ( $BMI \geq 30kg/m^2$ ) 中通过饮食控制或者饮食控制联合运动干预减重的随机对照试验研究中, 随访时间 1 年及以上的共 54 项, 本研究采用其中减重对心血管病发病和心血管病死亡的危险度降低效应值。<sup>[67]</sup>

表 2.6 生活方式干预对心血管病发病和心血管病死亡的效应值

	风险比	95%可信区间		数据来源
		下限	上限	
心血管病发病				
减少食盐摄入	0.81	0.66	0.98	Meta-分析 <sup>[64]</sup>
戒烟干预	0.85	0.81	0.87	Meta-分析 <sup>[65]</sup>
体重控制	0.93	0.83	1.04	Meta-分析 <sup>[67]</sup>
心血管病死亡				
减少食盐摄入	0.66	0.38	0.94	Meta-分析 <sup>[64]</sup>
戒烟干预	0.72	0.46	0.97	队列研究 <sup>[66]</sup>
体重控制	0.93	0.67	1.31	Meta-分析 <sup>[67]</sup>

### 2.2.3.2 药物干预

对心血管病高危人群进行他汀类药物干预是心血管病预防指南的共识: 推荐使用他汀进行降脂治疗, 产生净收益的证据等级较强<sup>[9, 13]</sup>。采用系统综述的研究方法, 估计他汀在亚洲人群心血管病一级预防中的效果参数。

·文献检索数据库包括: 荷兰医学文摘资料库 (EMBASE), 美国国立医学图书馆检索系统 (PubMed) 和 Cochrane 对照试验注册中心 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)。

·三组检索词分别为:

药物相关: 如他汀 (statin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin) 及其商品名等。

疾病相关: 如心血管病 (cardiovascular diseases)、冠状动脉的 (coronary)、脑血管的 (cerebrovascular)、周围动脉 (peripheral arterial) 等。

人群相关: 中国人 (Chinese)、亚洲 (Asia)、多种族的 (multi race)、多中心 (multicenter) 等。

三组检索词内部使用“或”连接, 检索词之间使用“与”连接, 检索的最新截止日期为 2016 年 12 月 31 日, 限制文献语言类型为英文或中文, 限定研究设计为随机对照试验研究或者队列研究。具体检索式、检索过程及检索记录数见附录 B。

·文献初筛

剔除重复文献后根据所获得的文献题目和摘要部分进行文献初筛。

纳入标准为：

- (1) 研究对象是亚洲人群或者包含亚洲人群的多种族、多中心研究；
- (2) 干预措施或暴露为他汀，对照组为安慰剂、生活方式干预或降低胆固醇强度相对较低的他汀，他汀类药物降胆固醇的强度参考《中国成人血脂异常防治指南》<sup>[13]</sup>，见表 2.7；
- (3) 研究结局是心血管病发病、心血管病死亡或全死因死亡；
- (4) 研究设计为随机对照试验研究或队列研究。

表 2.7 他汀类药物降胆固醇强度

降胆固醇强度	药物及其剂量
高强度 (每日剂量可降低 LDL-C $\geq 50\%$ )	阿托伐他汀 40-80mg <sup>b</sup>
	瑞舒伐他汀 20mg
	阿托伐他汀 10-20mg
	瑞舒伐他汀 5-10mg
中等强度 (每日剂量可降低 LDL-C 25%-50%)	氟伐他汀 80mg
	匹伐他汀 2-4mg
	普伐他汀 40mg
	辛伐他汀 20-40mg

来源于《中国成人血脂异常防治指南》<sup>[13]</sup>；a. LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；b.阿托伐他汀 80mg 国人经验不足，指南推荐需谨慎使用。

排除标准为：

1. 非一般人群：有基础疾病（例如慢性肾病、透析病人、癌症）、住院治疗患者等；

2. 超过 20%的研究对象在基线时患有心血管病。

#### •质量控制

文献筛选过程中，由两名评价者采用统一的标准独立提取资料，二者进行核对，如有不同意见通过讨论解决或者由第三名评价者协助解决。

#### •文献质量评价

使用 Cochrane 随机对照试验研究偏倚风险评估工具评估随机对照试验研究的质量，从随机序列生成、分配隐藏、对病人及试验人员实施盲法、对结局评估者实施盲法、结果数据不完整、选择性报告和其他偏倚七个方面进行评价：低偏倚风险、高偏倚风险和偏倚风险不确定<sup>[68]</sup>。使用纽卡斯尔-渥太华量表评估队列研究的质量（满分 9 分），从研究对象的选择、组间可比性和结果测量方面进行

打分<sup>[69]</sup>。

#### •文献信息提取

使用提前设计的信息提取表，提取的信息包括：纳入文献的基本信息（作者和发表时间）、国家和地区、研究对象的基本特征、干预组/暴露组及对照组的基本情况，危险因素、疾病共患和药物治疗情况。提取的效应值信息包括：HR 值，如果未报告 HR 值，提取 RR 值，或提取干预组/暴露组和对照组的发病人数及总人数。

#### •研究证据整合

定性描述纳入研究的特征，报告相同效应的文献大于等于 3 篇可以进行效应值的 Meta-分析合并。找到适用于做参数的他汀在中国人群心血管病一级预防中的效应值。

### 2.2.4 转换概率的构建

一般人群心血管病发病概率、心血管病死亡概率和非心血管病死亡概率通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 `ratetoprob` 函数（可以将发病率转换成一定时期的发病概率）将相应的发病率转化为概率。假定筛查及干预不影响发生心血管病事件后各状态间的转换概率。假定筛查及干预对非心血管病死亡概率没有影响，并且当多种干预措施共同使用时，效果相互独立，不考虑交互作用。由其他参数计算的转换概率有 7 类。

- （1）低危人群发生心血管病的概率：由一般人群发生心血管病的概率和低危人群发生心血管病的风险比计算，通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 `probfactor` 函数（首先将概率转化成比值，再与影响因素相乘，最后再转化成概率）构建；
- （2）中危人群发生心血管病的概率：由一般人群发生心血管病的概率、中危人群发生心血管病的风险比和生活方式干预对心血管病发病的危险度降低效应值计算，通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 `probfactor` 函数构建；
- （3）高危人群心血管病发病概率：由一般人群发生心血管病的概率、高危人群发生心血管病的风险比，生活方式干预对心血管病发病的危险度降低效应值和药物干预对心血管病发病的危险度降低效应值计算，通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 `probfactor` 函数构建；
- （4）中危人群死于心血管病的概率：由一般人群死于心血管病的概率和生活方式干预对心血管病死亡的危险度降低效应值计算，通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 `probfactor` 函数构建；
- （5）高危人群死于心血管病的概率：由一般人群死于心血管病的概率、高危人

群死于心血管病的风险比,生活方式干预对心血管病死亡的危险度降低值和药物干预对心血管病死亡的危险度降低值计算,通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 probfactor 函数构建。

- (6) 有心血管病病史的人群复发心血管病的概率:由一般人群发生心血管病的概率和有心血管病病史复发心血管病的风险比计算,通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 probfactor 函数构建。2001 年美国胆固醇教育计划将糖尿病列为心血管病的等危状态<sup>[70]</sup>。本研究中使用二型糖尿病病人发生心血管病的风险比估计心血管病患者复发心血管病的风险比。在一项 190 万人的队列研究中,患有二型糖尿病发生心血管病的 HR 值及其 95% CI 为 1.37 (1.32-1.42)<sup>[71]</sup>,用以代替本研究需要的有心血管病病史复发心血管病的风险比参数。
- (7) 患有心血管病的人群死于心血管病的概率:由一般人群死于心血管病的概率和有心血管病病史死于心血管病的风险比计算,通过 TreeAge Pro 2017 软件中提供的 probfactor 函数构建。有心血管病病史死于心血管病的风险比参数来源于基于个体数据的 Meta-分析<sup>[72]</sup>,患有心血管病对心血管病死亡风险的 HR 值及其 95% CI 为 3.12 (2.93-3.32)。

### 2.2.5 健康效用赋值

根据已发表的文献<sup>[73]</sup>,本研究中与健康状态有关的健康效用值为:无心血管病的健康效用值=1,患有心血管病的健康效用值=0.9,死亡(死于心血管病或非心血管病)的健康效用值=0,心血管病急性期的健康效用值=0.44。按照急性期的权重占 1/12,非急性期权重占 11/12 计算,在一个周期内个体通过发生心血管病(首次发生或复发)转换到“患有心血管病”的状态转换过程损失健康效用,对应值=-0.038。

## 2.3 统计分析

队列人群的基线特征采用百分数描述分类变量,均数±标准差描述连续性变量。分类变量的组间比较使用 $\chi^2$ 检验,连续变量的组间比较使用 t 检验,均为双侧检验,显著性  $\alpha$  值取 0.05。评价筛查策略的健康产出指标包括:增额 QALY、获得生命年(Life Years Gained,LYG)、可预防的心血管病发病(死亡)例数、可预防的全死因死亡数、每增加 1 个 QALY(预防 1 例 CVD 发病、预防 1 例 CVD 死亡)需筛查人数(Number Needed to be Screened,NNS)和每增加 1 个 QALY 需治疗人数(Number Needed to be Treated,NNT)。

## 2.4 敏感性分析

### 2.4.1 单因素敏感性分析

按比例调整一般人群中男性和女性各年龄段的心血管病发病率，使总发病率的值在一定的范围内变化，分析一般人群发病率的不确定性对筛查及干预效果的影响。总发病率的变化范围由北方农村人群前瞻性队列研究和中国鄞州电子健康档案（Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou, CHERRY）研究的数据进行估计。北方农村前瞻性队列研究人群处于我国的“卒中带”上<sup>[6]</sup>，为心血管病高发人群。敏感性分析较高值的取值以北方农村人群前瞻性队列研究的心血管病发病率作为参考。敏感性分析较低值的取值参考 CHERRY 研究的发病率数据。

#### 2.4.1.1 中国鄞州电子健康档案研究设计

浙江省地处我国南方地区，是心血管病发病率较低的地区<sup>[74]</sup>。CHERRY 研究建立在浙江省宁波市鄞州区的区域卫生信息系统基础上。该队列研究是一个以自然人群为基础的大型双向性队列研究，具体的研究设计已经发表<sup>[75]</sup>。该研究建立于 2016 年，回顾性纳入 2009 年 1 月 1 日区域卫生信息系统中年满 18 周岁的人群。该队列研究已通过北京大学生物医学伦理委员会和当地卫生部门的批准。

#### 2.4.1.2 数据来源、数据提取和信息匹配

CHERRY 研究的人群基线信息记录在健康档案数据库中，提取的变量有基线年龄、性别、城乡、受教育程度、吸烟状况、饮酒状态、收缩压、舒张压和 BMI。对心血管病的随访从 2009 年 1 月 1 日或登记建档（若晚于 2009 年 1 月 1 日）开始，到 2016 年 12 月 31 日或研究对象死亡、发生心血管病事件（若死亡、发生心血管病的日期早于 2016 年 12 月 31 日）结束。心血管病事件信息来源于慢性病管理数据库和疾病监测数据库。其中慢性病管理数据库主要来源于鄞州区辖区内各级医疗机构的慢性疾病报卡信息和全科医生对慢性病患者的随访及管理信息，疾病监测数据库包括流行病学调查数据，补充了在鄞州区以外就诊和治疗的患者的信息。

心血管病结局的定义与北方农村人群前瞻性队列研究相同。脑卒中事件 ICD-10 编码为：I60~I64，I67 和 I69，冠心病事件信息 ICD-10 编码为：I20~I25。

在鄞州区域卫生信息系统中处于不同数据库的同一个体具有一致的个体身份识别码，信息可以互联互通。万达信息股份有限公司作为独立的第三方在该研究中负责数据的存取，确保信息安全和个人隐私的保护。

## 2.4.1.3 纳入排除标准

由于 2009 年数据平台建设仍然在不断完善中，心血管病记录数明显低于 2010 年及以后，因此用于进行参数估计的人群纳入标准为：2010 年 1 月 1 日-2016 年 12 月 31 日之间在系统中有医疗记录；排除标准为：死亡日期在建档之前，建档时有心血管病病史，研究对象的纳入排除流程图见图 2.2。

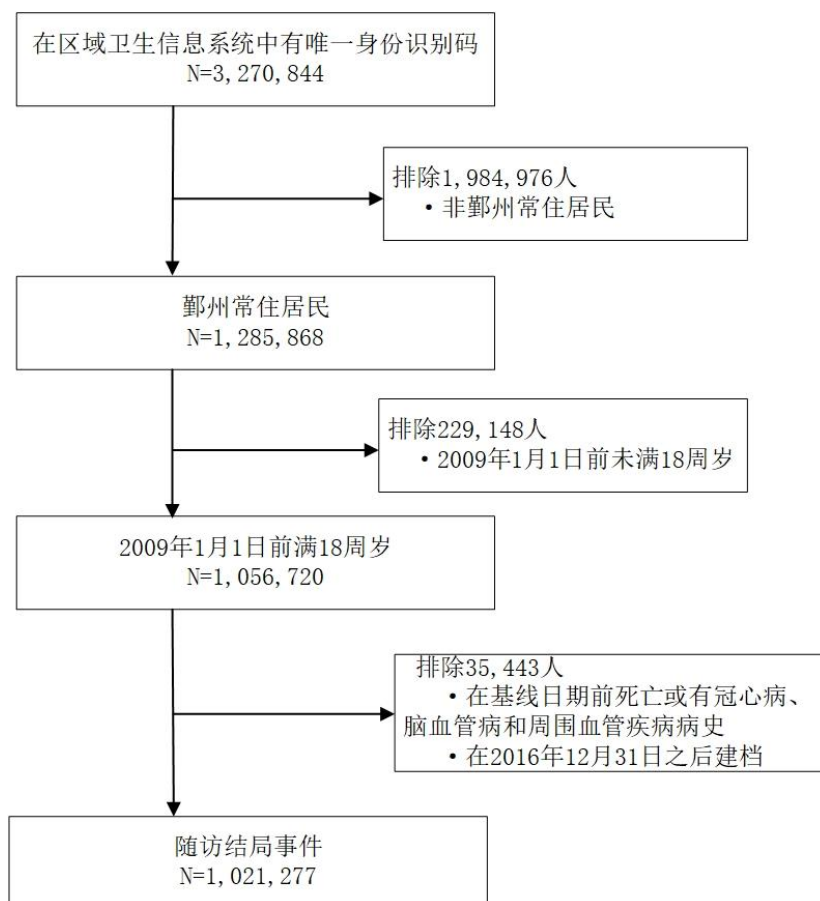


图 2.2 中国鄞州电子健康档案研究纳入排除流程图

## 2.4.1.4 发病率分析

分年龄（<40 岁，40-49 岁，50-59 岁，60-69 岁，70-79 岁，≥80 岁）分性别的粗发病率及其 95% CI 由泊松分布计算，标化发病率及其 95% 置信区间由粗发病率根据 2010 年人口普查数据分年龄分性别的标准人口数作为权重进行 Meta-分析合并得到。

## 2.4.2 概率敏感性分析

为了进一步探索多个参数同时发生改变对结果的影响，本研究采用概率敏感性分析对模型中所有设置了分布范围的参数的不确定性进行评估。设定随机数种子为 1，模拟 10,000 次重复抽样，每次从各个参数的分布中随机抽取一个值进行

计算。在每次抽样时选择质量调整生命年最高的策略作为最优策略，统计每种策略被选择为最优策略的频率。马尔科夫队列的建立和敏感性分析使用 TreeAge Pro 2017 软件，其他统计学分析使用 Stata 14 软件。



## 第三章 结果

### 3.1 参数收集和估计

#### 3.1.1 筛查效果估计

北方农村前瞻性队列研究共纳入 6221 名基线无心血管病的研究对象，其中男性 2103 名，女性 4118 名，基线特征见表 3.1。队列人群基线时男性的收缩压、舒张压、腰围和吸烟率高于女性，HDL-C 水平低于女性；女性的 TC 水平和肥胖率、具有 ASCVD 家族史的比例高于男性， $P<0.05$ 。

表 3.1 北方农村前瞻性队列研究基线特征表

	总人群 (6221)	男性 (2103)	女性 (4118)	P 值 <sup>a</sup>
基线年龄 (岁)	54.85±8.26	55.01±8.26	54.77±8.26	0.28
SBP <sup>b</sup> (mmHg)	128.08±16.79	128.79±16.27	127.72±17.04	0.02
DBP <sup>c</sup> (mmHg)	80.79±9.41	82.47±9.76	79.93±9.11	<0.001
腰围 (cm)	85.22±10.36	87.24±10.42	84.19±10.18	<0.001
总胆固醇 (mmol/L)	4.92±0.98	4.70±0.95	5.03±0.98	<0.001
HDL-C <sup>d</sup> (mmol/L)	1.20±0.30	1.15±0.30	1.23±0.29	<0.001
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	25.98±3.77	25.51±3.56	26.23±3.85	<0.001
ASCVD <sup>e</sup> 家族史	2501 (40.20%)	791 (37.61%)	1710 (41.53%)	0.003
目前吸烟	1,666 (26.78%)	1,257 (59.77%)	409 (9.93%)	<0.001
患糖尿病	589 (9.47%)	185 (8.80%)	404 (9.81%)	0.20
体重分级 <sup>f</sup>				
正常 (<24.0)	1893 (30.43%)	734 (34.90%)	1159 (28.14%)	
超重 (24.0-27.9)	2639 (42.42%)	877 (41.70%)	1762 (42.79%)	<0.001
肥胖 (≥28)	1689 (27.15%)	492 (23.40%)	1197 (29.07%)	

a. 男性和女性的比较；b. SBP：收缩压；c. DBP：舒张压；d. HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；e. ASCVD：动脉粥样硬化性心血管病；f. 根据中国人群超重肥胖的体质指数标准<sup>[14]</sup>。

根据基线危险因素情况和三种筛查策略的危险分层标准进行筛查。使用 Cox 模型分析在筛查策略 1（在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个

数的定性筛查策略)、筛查策略 2 (在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略) 和筛查策略 3 (在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略) 中划分为低危、中危和高危的人群发生心血管病的风险比, 具体的 HR 值及其 95% CI 见表 3.2。

表 3.2 不同筛查策略危险分层的发病风险比

	策略 1 <sup>a</sup>	策略 2 <sup>b</sup>	策略 3 <sup>c</sup>
HR <sup>d</sup> 及其 95% CI <sup>e</sup> 低危	0.63(0.55, 0.71).	0.43(0.36,0.50)	0.45(0.38,0.52)
HR <sup>d</sup> 及其 95% CI <sup>e</sup> 中危	1.56(1.33,1.79)	0.97(0.84,1.10)	1.09(0.94,1.24)
HR <sup>d</sup> 及其 95% CI <sup>e</sup> 高危	1.60(1.40,1.80)	2.06(1.83,2.29)	2.11(1.87,2.35)

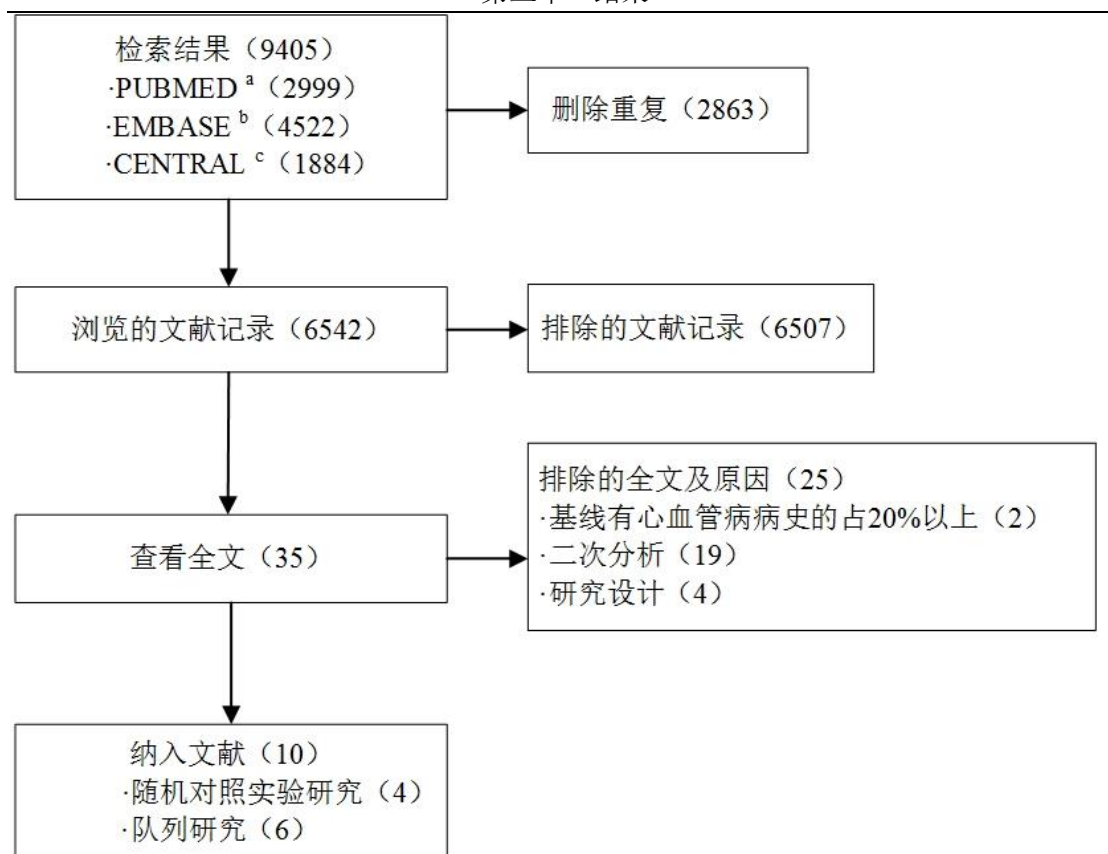
a.策略 1: 在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛查策略; b.策略 2: 在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略; c.策略 3: 在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略; d.HR: 风险比; e.CI: 置信区间; f.参照组为一般人群 (包括低危中危和高危)。

### 3.1.2 药物干预的效果估计

#### 3.1.2.1 他汀在亚洲人群心血管病一级预防的效果

##### ·文献初筛

按照检索策略共得到不重复的文献 6,542 篇。初筛文献的纳入排除流程如图 3.1。

图 3.1 PRISMA<sup>[76]</sup>文献纳入排除流程图

#### ·信息提取和文献质量评价

最终纳入定性描述的研究有 10 篇，其中随机对照试验研究 4 篇，队列研究 6 篇。文献基本信息如表 3.3。随机对照试验研究 Sasaki 2002<sup>[77]</sup>和 Nohara 2012<sup>[78]</sup>，队列研究 KLIS 2000<sup>[79]</sup>，Koizumi 2002<sup>[80]</sup>，Brunner 2013<sup>[81]</sup>和 Park 2015<sup>[82]</sup>在基线时纳入部分有心血管病的患者；队列研究 Lee 2008<sup>[83]</sup>，Ting 2010<sup>[84]</sup>和 Brunner 2013<sup>[81]</sup>的研究对象纳入标准之一为二型糖尿病患者。

随机对照试验研究的质量评价见图 3.2。随机对照实验研究报告的数据完整，随机序列产生、分配隐藏、对结局评估者的盲法实施较好，对病人及试验人员实施盲法相对不易操作，Yusuf 2016<sup>[85]</sup>在对照组使用安慰剂，Nakamura 2006<sup>[86]</sup>中试验实施者只能通过联系研究中心得到患者的分组情况，盲法实施较好。其他两个研究为开放标签试验研究<sup>[78]</sup>或者分组情况可以根据日期进行推断<sup>[77]</sup>。队列研究的质量评价见表 3.4。Ting 2010<sup>[84]</sup>和 Park 2015<sup>[82]</sup>未描述确定研究对象是否使用他汀的方式或者使用自报信息。KLIS 2000<sup>[79]</sup>和 Koizumi 2002<sup>[80]</sup>的失访较少。

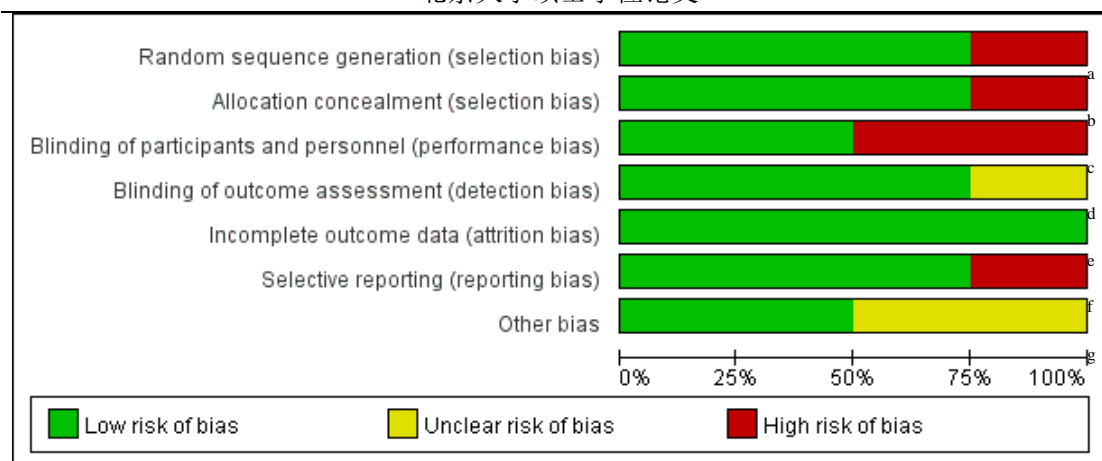
表 3.3 纳入文献的基本信息表

作者	地区	时间	研究对象	干预/暴露	对照	危险因素	共患 (%)	其他治疗 (%)	研究资助
(1) 随机对照实验研究									
Sasaki 2002 <sup>[77]</sup>	日本	1989/10/6- 1993/12/15	75 岁及以下 (中位年龄 56 岁), 血脂异常, 无 心血管病病史	低强度 <sup>a</sup> 普伐他汀	普罗布考 等非他汀 类降脂药	吸烟率 16%/21%	糖尿病 7.8/6.8 高血压 37.3/37.6 心脏疾病 12.6/17.7	未报告	未报告
Nakamura 2006 <sup>[86]</sup>	日本	1994/2/1- 2004/3/30	40-70 岁 (中位年龄 58 岁), 血脂异常, 无心 血管病病史	低强度 <sup>a</sup> 普伐他汀 +饮食控制	饮食控制	吸烟率 21%/20% BMI <sup>b</sup> 23.8	糖尿病 21 高血压 42	降压药 >40	企业与 非企业
Nohara 2012 <sup>[78]</sup>	日本	2008/6/1- 2011/4/1	20 岁及以上 (中位年龄 64 岁), 血脂异常	中强度 <sup>a</sup> 瑞舒伐 他汀	低强度 普伐他汀	吸烟率 19%/17%	糖尿病 44.0/43.9 高血压 64.2/66.5 心脏疾病 16.4/14.8 脑血管疾病 5.0/5.2	降压药 55.3/56.1 降糖药 23.3/25.2 阿司匹林 15.7/15.5	非企业
Yusuf 2016 <sup>[85]</sup>	包括中国 人群的多 中心研究	2007/4/1- 2015/7/1	55 岁以上男性和 60 岁 以上女性 (中位年龄 66 岁), 有心血管病危险 因素, 无心血管病病史	中强度 <sup>a</sup> 瑞舒伐 他汀	安慰剂	吸烟率 27%/28% BMI <sup>b</sup> 27.2 早发心血管病家族 史 26.3%/26.2%	糖尿病 5.9/5.6 高血压 37.8/38.0 肾功能异常 2.7/2.9	降压药 8 阿司匹林 11	企业与 非企业
(2) 队列研究									
KLIS 2000 <sup>[79]</sup>	日本	1990/5/1- 1997/12/31	45-74 岁 (中位年龄 58 岁), 血脂异常	低强度 <sup>a</sup> 普伐他汀	非他汀降 脂药或无 治疗	吸烟率 38%/41% BMI 24.1/23.9	糖尿病 21.8/24.2 高血压 44.1/42 心绞痛 10.6/8.2	其他降脂药 3.6/7.2	企业

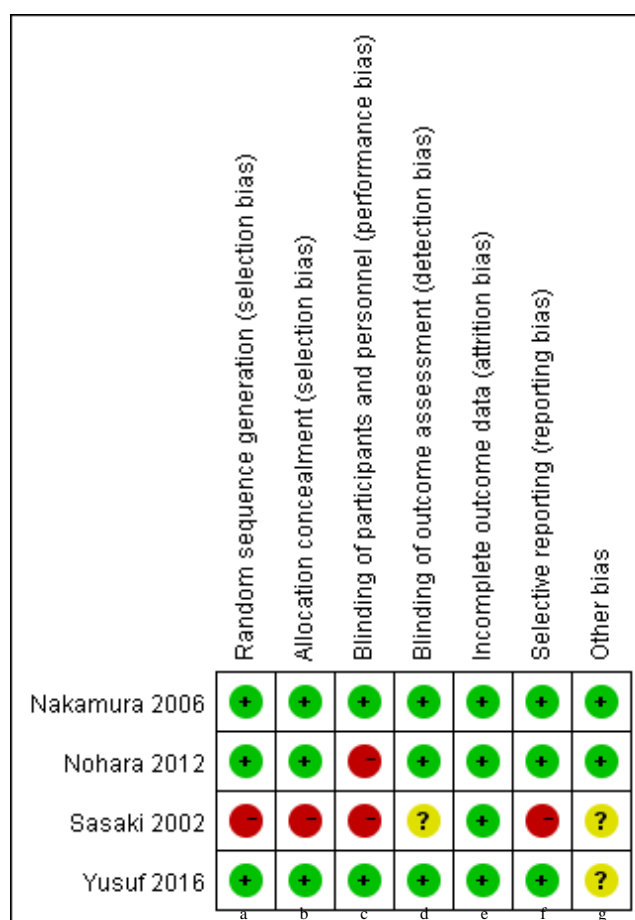
续表

作者	地区	时间	研究对象	干预/暴露	对照	危险因素 <sup>c</sup>	共患（%） <sup>c</sup>	其他治疗（%） <sup>c</sup>	研究资助
Koizumi 2002 <sup>[80]</sup>	日本	1989/10/15- 1993/12/24	40-70 岁（中位年龄 57 岁）血脂异常	低强度 <sup>a</sup> 普伐他汀	饮食控制	吸烟率 22.6%/29.2% BMI 23.7/23.5 冠心病家族史 7.5%/7.2%	糖尿病 13/19 高血压 38/36 心绞痛 14/14 心肌梗死 5/4 脑血管病 3/2	未报告	未报告
Lee 2008 <sup>[83]</sup>	中国	2002/1/1- 2004/1/1	有糖尿病（中位年龄 68 岁）	他汀	非降脂治疗	吸烟率 19%/8%	糖尿病 100 高血压 93/90 心衰 12/25	降糖药 71/69 胰岛素 37/27 阿司匹林 44/19 降压药 67/54	企业
Ting 2010 <sup>[84]</sup>	中国	1996- 2005/7/31	糖尿病病人（中位年龄 55 岁），无心血管病病史	他汀	非他汀降脂药或无治疗	吸烟 14% BMI 24.6	糖尿病 100	降压药、降糖药 和非他汀类降脂药等	无
Brunner 2013 <sup>[81]</sup>	中国人占 8.4%	1993- 2006/3/31	糖尿病病人，有 3 年及以上医保记录	处方他汀	未处方他汀	-	糖尿病 100 心肌梗死 1.3 心衰 2.3 周围血管病 1.5 脑血管病 2.4	非他汀降脂药 21	非企业
Park 2015 <sup>[82]</sup>	韩国	2004/1/1- 2009/9/1	有心血管病危险因素（中位年龄 61 岁），无糖尿病	中强度 <sup>a</sup> 阿 托伐他汀	无降脂治疗	吸烟 35.4%/37.1% BMI 24.6/24.7	心血管病 13.9/15.4	降压药 47.9/48.1	非企业

a. 他汀类药物降胆固醇强度定义如表 2.7；b. BMI：体质指数，单位 kg/m<sup>2</sup>；c. 如果数据可得，分组报告（干预或暴露组/对照）。



(a) 纳入的随机对照试验研究的偏倚分布



(b) 纳入的每个随机对照试验研究的偏倚评价

a.Random sequence generation:随机序列生成, b.Allocation concealment:分配隐藏, c.Blinding of participants and personal: 对试验实施者和参与者的盲法, d.Blinding of outcome assement: 对结局评估者实施盲法, e.Incomplete outcome data: 结局数据不完整, f.Selective reporting:选择性报告, g.other bias:其他偏倚。

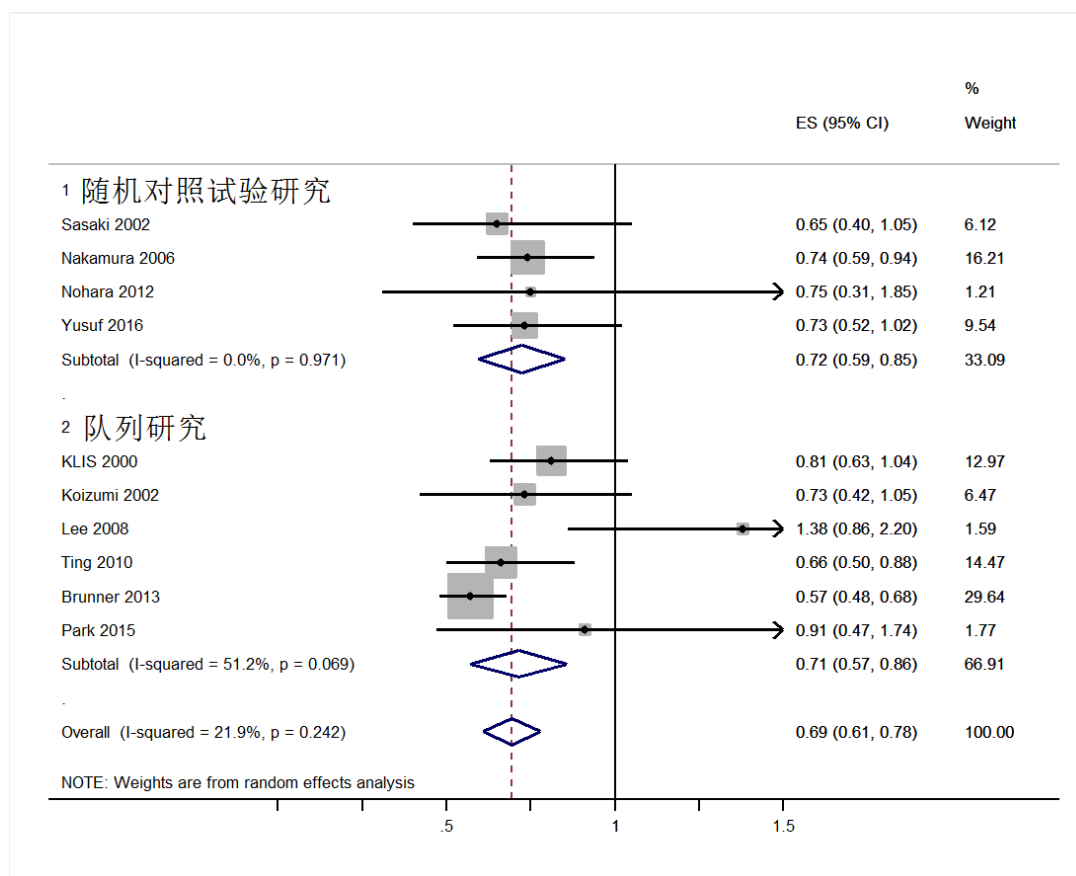
图 3.2 Cochrane 随机对照试验偏倚风险评估结果

表 3.4 队列研究的质量评价<sup>a</sup>

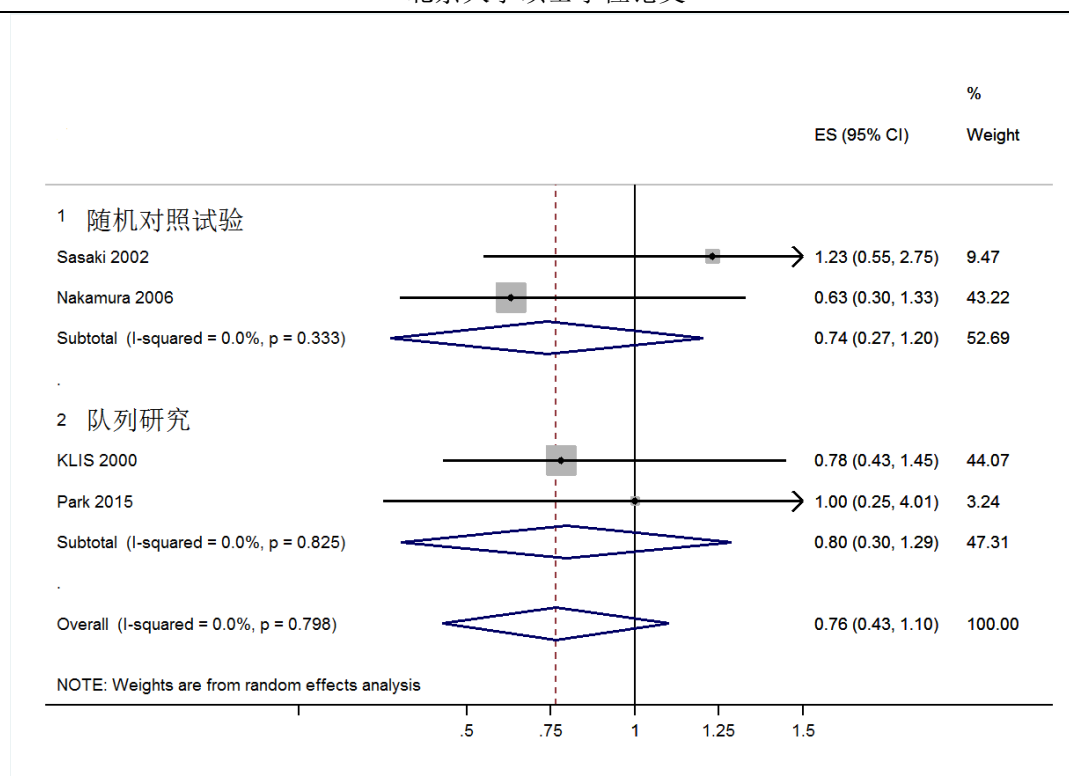
	KLIS 2000 <sup>[79]</sup>	Koizumi 2002 <sup>[80]</sup>	Lee 2008 <sup>[83]</sup>	Ting 2010 <sup>[84]</sup>	Brunner 2013 <sup>[81]</sup>	Park 2015 <sup>[82]</sup>
暴露组的代表性	1	1	1	1	1	1
非暴露组的代表性	1	1	1	1	1	1
暴露因素的确定	1	1	1	0	1	0
研究起始无结局事件	0	0	1	1	0	0
重要混杂因素控制	1	0	0	1	1	1
其他混杂因素控制	1	0	0	1	1	1
对结果充分评价	1	0	1	0	1	1
随访时间足够长	1	1	1	1	1	1
随访完整	1	1	0	0	0	0
总分（满分 9 分）	8	5	6	6	7	6

a. 使用纽卡斯尔-渥太华队列研究质量评价量表

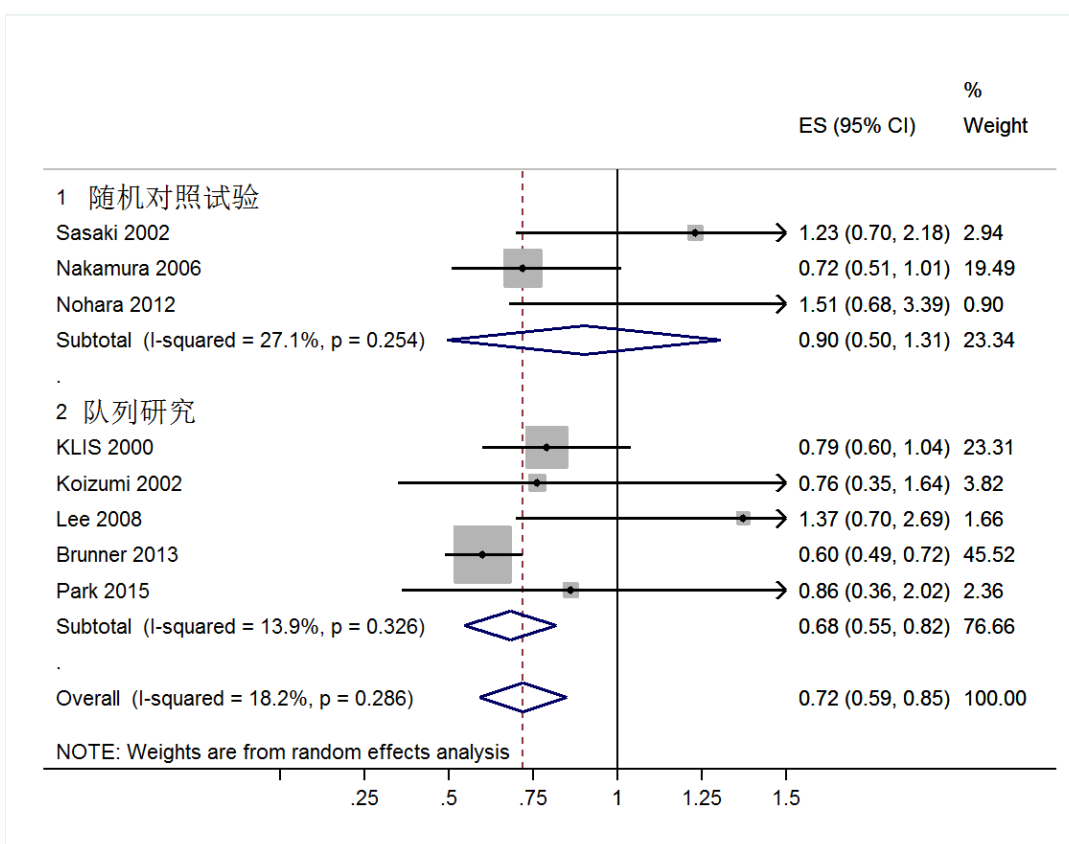
#### •Meta-分析，效应值合并



(a) 他汀预防主要心血管病事件的效果



(b) 他汀预防心血管病死亡的效果



(c) 他汀预防全死因死亡的效果

图 3.3 他汀在亚洲人群一级预防中的效果 Meta-分析



他汀预防主要心血管病事件的合并效应: RR 值及其 95% CI 为 0.69 (0.61-0.78), 研究间异质性不显著 ( $I^2=21.9\%$ ,  $P=0.242$ )。其中实验研究的合并效应 RR 值及其 95% CI 为 0.72 (0.59-0.85), 研究间无异质性 ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.971$ )。队列研究的合并效应值 RR 及其 95% CI 为 0.71 (0.57-0.86), 研究间异质性不显著 ( $I^2=51.2\%$ ,  $P=0.069$ )。纳入的研究中有两个随机对照实验研究和两个队列研究报告了他汀预防心血管病死亡的效应: 合并的 RR 值及其 95% CI 为 0.76 (0.43-1.10), 研究间无异质性 ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.798$ )。有三个随机对照实验研究和五个队列研究报告了他汀预防全死因死亡的效应: 合并的 RR 值及其 95% CI 为 0.72 (0.59-0.85), 研究间异质性不显著 ( $I^2=18.2\%$ ,  $P=0.286$ )。对研究的发表偏倚进行 Egger 检验,  $P=0.105$ , 无显著的发表偏倚。

### 3.1.2.2 药物干预的效果参数

综合考虑研究结果的异质性、文献质量和中国人群数据的可及性, 本研究最终采用 HOPE-3 研究中报告的联合使用降压药和降脂药对心血管病发病的危险度降低效应值在中国人群中的亚组分析结果, HR 及其 95% CI 为 0.70 (0.44-1.12)。他汀对心血管病死亡的效应值是在多种族人群中的结果, HR 及其 95% CI 为 0.82 (0.60-1.11) [87]。在两种药物联合治疗的情况下, 可能产生交互作用, 增强或降低预防心血管病事件的效果。HOPE-3 研究提供了在非心血管病患者人群中联合使用降压药和降脂药对心血管病一级预防的效果参数, 更加符合本研究的研究目的。

## 3.2 马尔科夫模型分析结果

### 3.2.1 不同筛查策略的健康收益

表 3.5 该人群应用不同的筛查策略较不筛查获得的健康收益

	策略 1	策略 2	策略 3
筛查人数 (人)	6221	6221	4194
生活方式干预人数 (人)	2545	3625	3185
药物治疗人数 (人)	1545	1662	1565
增额质量调整生命年 (年, 95% CI)	498(103, 894)	691(233, 1149)	654(199, 1108)
获得生命年 (年, 95% CI)	399(14, 785)	574(138, 1010)	547(115, 979)
可预防的 CVD 事件数 (例, 95% CI)	298(155, 441)	374(181, 567)	346(154, 538)
可预防的 CVD 死亡数 (例, 95% CI)	90(30, 149)	128(52, 203)	121(47, 195)
可预防的全死因死亡数 (例, 95% CI)	85(10, 160)	121(34, 208)	115(29, 200)
每增加 1 个质量调整生命年需筛查人数 (人, 95% CI)	12(3, 22)	9(3, 15)	6(2, 11)
每预防 1 例 CVD 事件需筛查人数 (人, 95% CI)	21(11, 31)	17(8, 25)	12(5, 19)
每预防 1 例 CVD 死亡需筛查人数 (人, 95% CI)	69(23, 116)	49(20, 78)	35(13, 56)
每增加 1 个质量调整生命年需生活方式干预人数 (人, 95% CI)	5(1, 9)	5(2, 9)	5(1, 8)
每增加 1 个质量调整生命年需药物治疗人数 (人, 95% CI)	3(1, 6)	2(1, 4)	2(1, 4)

a.策略 1: 在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛查策略; b.策略 2: 在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略; c.策略 3: 在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略; CI: 可信区间。

不同筛查策略的增额质量调整生命年、获得生命年、需筛查人数、需治疗人数、可预防的心血管病死亡和全死因死亡数如表 3.5 所示。与不筛查相比, 采用《中国心血管病预防指南 (2017)》推荐的筛查策略 (策略 1) 产生的 QALY 增额为 498 (95% CI: 103-894); 在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 定量评估后进行筛查 (策略 2) 产生的 QALY 增额为 691 (95% CI: 233-1149); 在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 定量评估后进行筛查 (策略 3) 产生的 QALY 增额为 654 (95% CI: 199-1108)。根据策略 1、2 和 3 可预防的心血管事件数分别为 298 (95% CI: 155-441)、374 (95% CI: 181-567) 和 346 (95% CI: 154-538)。每增加 1 个质量调整生命年, 中国指南推荐的定性筛查策略需筛查人数为 12 (95% CI: 3-22) 人, 需生活方式干预人数为 5 (95% CI: 1-9) 人, 需药物治疗人数为 3 (95% CI: 1-6) 人; 针对 40-74 岁人群采用 China-PAR 定量评估的筛查策略需筛查人数为 9 (95% CI: 3-15) 人, 需生活方式干预人数为 5 (95% CI: 2-9) 人, 需药物治疗人数为 2 (95% CI:

1-4)人；针对 50-74 岁人群采用 China-PAR 定量评估的筛查策略需筛查人数为 6(95% CI: 2-11)人，需生活方式干预人数为 5(95% CI: 1-8)人，需药物治疗人数为 2(95% CI: 1-4)人。

### 3.2.2 不同筛查策略之间健康收益的比较

不同筛查策略之间健康收益的比较如表 3.6 所示。采用 China-PAR 定量的筛查策略（策略 2 和策略 3）较策略 1 有显著的 QALY 增额（P 值均小于 0.05）、可预防更多的心血管病发病和死亡（P 值均小于 0.05）及较小的需筛查人数：策略 2 每预防 1 例 CVD 死亡比策略 1 需筛查人数少（P 值小于 0.05），策略 3 每预防 1 例 CVD 发病、预防 1 例 CVD 死亡和每增加 1 个质量调整生命年需筛查人数均小于策略 1（P 值均小于 0.05）。采用 China-PAR 定量的筛查策略在 40-74 岁人群和 50-74 岁人群筛查的健康收益相似。三种筛查策略每增加 1 个 QALY 需生活方式干预和药物治疗的人数相近（P 值均大于 0.05）。

表 3.6 该人群不同筛查策略之间健康收益的比较

	策略 2 比策略 1	策略 3 比策略 1	策略 3 比策略 2
增额质量调整生命年（年，95% CI）	193(152, 234)	156(115, 196)	-37(-80, 5)
获得生命年（年，95% CI）	175(134, 215)	147(107, 187)	-27(-68, 14)
可预防的 CVD 事件数（例，95% CI）	76(50, 102)	48(22, 74)	-28(-56, -1)
可预防的 CVD 死亡数（例，95% CI）	38(22, 54)	31(15, 47)	-7(-24, 10)
可预防的全死因死亡数（例，95% CI）	36(18, 54)	29(12, 47)	-7(-25, 12)
每增加 1 个质量调整生命年需筛查人数（人，95% CI）	-3(-9, 2)	-6(-11, -1)	-3(-7, 2)
每预防 1 例 CVD 事件需筛查人数（人，95% CI）	-4(-10, 2)	-9(-14, -3)	-4(-10, 1)
每预防 1 例 CVD 死亡需筛查人数（人，95% CI）	-21(-33, -8)	-35(-46, -23)	-14(-24, -4)
每增加 1 个质量调整生命年需生活方式干预人数（人，95% CI）	0(-4, 4)	0(-4, 4)	0(-4, 3)
每增加 1 个质量调整生命年需药物治疗人数（人，95% CI）	-1(-4, 2)	-1(-4, 2)	0(-3, 3)

a.策略 1：在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛查策略；

b.策略 2：在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略；c.策略 3：在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略；CI：可信区间。

### 3.3 敏感性分析

#### 3.3.1 心血管病发病率的单因素敏感性分析

##### 3.3.1.1 心血管病发病率的参考范围估计

参考中国鄞州电子健康档案（CHERRY）研究估计的心血管病发病率，设定敏感性分析的较低值。CHERRY 研究的基线特征如表 3.7

表 3.7 中国鄞州电子健康档案研究人群基线特征表

	男性 18 岁及以上	女性 18 岁及以上	总人群 18 岁及以上	总人群 40 岁及以上
人数（百分比）	496,291（48.60%）	524,986（51.40%）	1,021,277（100%）	511,337（50.07%）
基线年龄（岁）	42.54 ± 14.34	41.50 ± 14.63	42.00 ± 14.50	53.46 ± 11.25
城乡				
农村	343,289（69.88%）	352,667（68.21%）	695,956（69.02%）	346,655（68.57%）
城市	147,977（30.12%）	164,341（31.79%）	312,318（30.98%）	158,890（31.43%）
受教育程度				
小学及以下	103,524（25.30%）	134,628（31.14%）	238,152（28.30%）	205,733（45.82%）
中学	277,576（67.84%）	265,416（61.40%）	542,992（64.53%）	232,254（51.73%）
大学及以上	28,051（6.86%）	32,251（7.46%）	60,302（7.17%）	10,983（2.45%）
吸烟				
从不吸烟	280,247（62.47%）	433,055（95.16%）	713,302（78.93%）	363,174（77.17%）
既往吸烟	18,408（4.10%）	2,938（0.65%）	21,346（2.36%）	18,112（3.85%）
目前吸烟	149,952（33.43%）	19,076（4.19%）	169,028（18.70%）	89,352（18.99%）
饮酒				
每周≥3 天	77,583（17.29%）	3,792（0.83%）	81,375（9.01%）	57,885（12.30%）
每周<3 天	40,450（9.02%）	3,215（0.71%）	43,665（4.83%）	22,821（4.85%）
从不饮酒	330,567（73.69%）	448,057（98.46%）	778,624（86.16%）	389,920（82.85%）
BMI <sup>a</sup> （kg/m <sup>2</sup> ）	22.68 ± 2.36	22.22 ± 2.59	22.45 ± 2.49	22.90 ± 2.63
SBP <sup>b</sup> （mmHg）	129.44 ± 16.86	127.98 ± 18.16	128.70 ± 17.55	131.86 ± 17.77
DBP <sup>c</sup> （mmHg）	80.98 ± 10.19	79.42 ± 10.29	80.19 ± 10.27	81.73 ± 10.17

a. BMI：体质指数；b. SBP：收缩压；c. DPB：舒张压。

在 CHERRY 研究中，对 1,021,277 名 18 岁及以上人群总共随访 5,296,139 人

年，发生 15,622 例心血管病结局事件，18 岁及以上、40 岁及以上人群分性别的心血管病事件数、随访时间、粗发病率和标化发病率见表 3.8。

表 3.8 CHERRY 研究 18 岁及以上人群和 40 岁及以上人群心血管病发病率

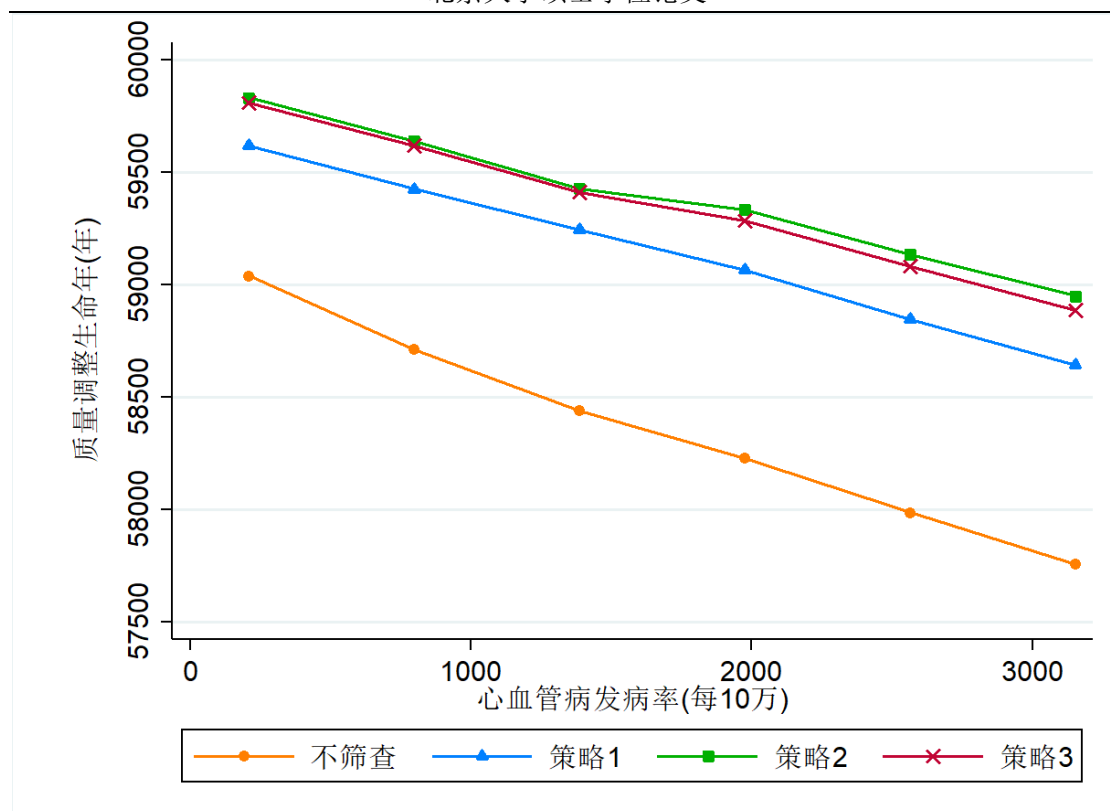
	男性	女性	总人群
(1) 18 岁及以上人群			
事件数 (例)	8,209	7,413	15,622
随访时间 (人年)	2,552,311	2,743,828	5,296,139
粗发病率 <sup>a</sup>	321.63	270.17	294.97
(95%CI)	(314.71,328.66)	(264.05,276.39)	(290.36,299.63)
标化发病率 <sup>a</sup>	301.45	290.64	296.10
(95%CI)	(294.77,308.13)	(283.81,297.48)	(291.32,300.88)
(2) 40 岁及以上人群			
事件数 (例)	8,076	7,367	15,443
随访时间 (人年)	1,554,460	1,575,965	3,130,425
粗发病率 <sup>a</sup>	519.54	467.46	493.32
(95%CI)	(508.27, 530.99)	(456.85,478.26)	(485.57,501.16)
标化发病率 <sup>a</sup>	549.98	533.82	541.95
(95%CI <sup>b</sup> )	(537.69,562.26)	(521.23,546.42)	(533.16,550.75)

a.粗发病率和标化发病率的单位：每 10 万人年；b. CI：置信区间。

### 3.3.1.2 单因素敏感性分析的结果

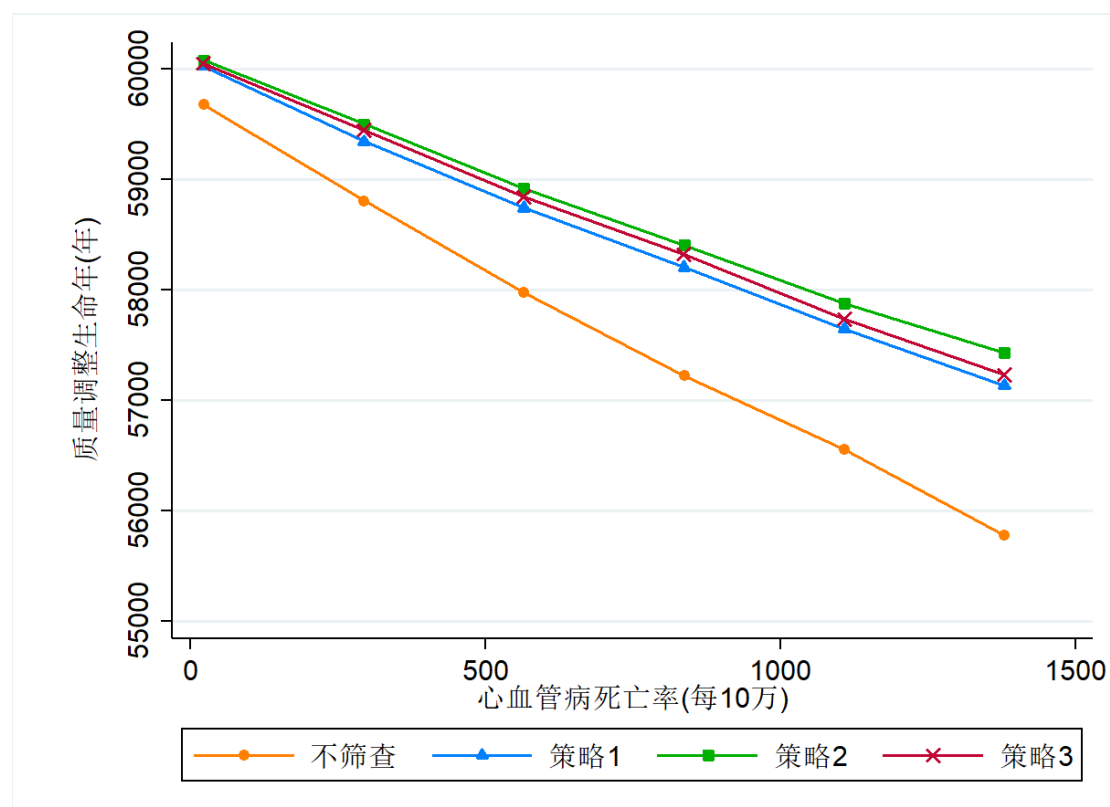
参考中国鄞州电子健康档案数据和北方农村前瞻性队列研究的数据（随访时间 145476.48 人年，发生 3504 例心血管病结局事件，发病率 2408.64 每 10 万人年），对一般人群心血管病发病率和心血管病死亡率进行单因素敏感性分析（图 2），结果显示：一般人群心血管病发病率在 300/10 万到 3000/10 万之间，一般人群心血管病死亡率在 20/10 万到 1000/10 万之间时，使用 China-PAR 定量筛查的效果均优于中国指南推荐的筛查策略。

一般人群心血管病发病率不确定性的单因素敏感性分析结果如图 3.4。一般人群心血管病死亡率不确定性的单因素敏感性分析结果如图 3.5。



a.策略1: 在40-74岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛查策略; b.策略2: 在40-74岁人群中采用China-PAR风险预测模型的定量筛查策略; c.策略3: 在50-74岁人群中采用China-PAR风险预测模型的定量筛查策略。

图 3.4 心血管病发病率不确定性对筛查策略健康产出的影响



a.策略 1: 在 40-74 岁人群中采用中国指南推荐的按照危险因素个数的定性筛查策略; b.策略 2: 在 40-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略; c.策略 3: 在 50-74 岁人群中采用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略。

图 3.5 心血管病死亡率不确定性对筛查策略健康产出的影响

### 3.3.2 概率敏感性分析

概率敏感性分析重复抽样 10,000 次计算三种筛查策略的平均健康产出, 每次分析选择质量调整寿命年最高的策略作为最优筛查策略, 发现针对 40-74 岁人群的 China-PAR 定量评估的筛查策略被选择的频率最高, 为 85.84%; 针对 50-74 岁人群的 China-PAR 定量评估的筛查策略被选择的频率为 13.24%; 中国指南推荐的定性筛查策略被选择的频率为 0.66%, 其他情况下三种筛查策略的效果相同或者“不筛查”被选择为最优策略, 频率为 0.26%。

## 第四章 讨论

本研究利用北方农村人群的个体数据构建马尔科夫队列，查询和估计构建队列时所需的人群流行病学数据、不同危险度人群的发病风险比数据和干预措施的危险度降低效果数据，评估了以下三种筛查策略用于心血管病一级预防的效果：策略 1. 在 40-74 岁人群中应用《中国心血管病预防指南（2017）》推荐的定性筛查策略；策略 2. 在 40-74 岁人群中应用基于 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略；和策略 3. 在较高龄人群（50-74 岁）中应用基于 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略。以不筛查且不干预为基线，分析三种筛查策略在 10 年内可能收获的健康收益。

### 4.1 筛查策略的结果分析

北方农村人群心血管病高发<sup>[74]</sup>，危险因素控制不良。以本研究中北方农村前瞻性队列人群为例，人群总胆固醇水平、吸烟率和肥胖率均高于报告的全国数据<sup>[2]</sup>，且未使用他汀等药物干预。

三种筛查策略均可增加 QALY 和生命年，减少心血管病发病、心血管病死亡和全死因死亡，说明筛查及干预心血管病高危人群有长期收益。

采用 China-PAR 定量的筛查策略（策略 2 或 3）较策略 1 有显著的 QALY 增额（P 值均小于 0.05）、可预防更多的心血管病发病和死亡例数（P 值均小于 0.05）及较小的需筛查人数。在 40-74 岁人群中，每增加 1 个质量调整生命年，中国指南推荐的定性筛查策略需筛查人数为 12 人，China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略需筛查人数为 9 人，二者无显著差异；而针对 50-74 岁人群的 China-PAR 定量筛查策略需筛查人数显著低于中国指南推荐的筛查策略，为 6 人（P 值小于 0.05）。三种筛查策略每增加 1 个质量调整生命年需要接受生活方式干预和药物治疗的人数无显著差异。采用 China-PAR 定量的筛查策略筛查 40-74 岁人群和筛查 50-74 岁人群的健康收益相似。China-PAR 定量筛查 50-74 岁人群的筛查策略，因筛查的总人数较少，可能减少成本。

年龄是心血管病发病风险升高的重要危险因素，将筛查年龄提高到 50-74 岁相当于在 40-74 岁人群中按照年龄这一危险因素进行初筛，识别其中心血管病发病风险相对更高的一部分人群（50-74 岁）进行详细的心血管病风险评估，减少了需要进行筛查的人数。从筛查效果来看，提高筛查年龄是通过减少不必要的筛



查人数且识别同样多的中高危人群，提高了筛查的效率。这一结论与国外一些模型研究的结果相同。在英国人群中的模型研究发现与筛查 40 岁及以上人群相比，筛查 50 岁及以上人群可以预防的新发心血管病相当，16.9（筛查 40 岁及以上人群）和 15.7（筛查 50 岁及以上人群），需要筛查的人数减少 26%<sup>[17]</sup>。在发展中国家的研究也发现，随着纳入筛查的起始年龄提高，识别 1 例高危个体需要筛查的人数减少，在 30 岁及以上人群中每筛查 4 人可以识别 1 例高危个体，在 50 岁及以上人群中只需要筛查 2 人<sup>[16]</sup>，筛查成本减半。类似的两步筛查在其他国家的研究中也证明筛查效果更优<sup>[88]</sup>。

## 4.2 敏感性分析结果

本研究结果对一般人群心血管病发病率和心血管病死亡率的不确定性较稳定。使用 China-PAR 定量筛查 40 岁及以上或筛查 50 岁及以上人群的效果优于当前中国指南推荐的定性筛查策略；不同心血管病发病水平的地区，在进行心血管病筛查及干预试点研究时可以参考此单因素敏感性分析的结果。

概率敏感性分析针对研究中所有设置了分布及取值范围的参数的不确定性同时进行分析，模拟 10,000 次筛查的平均质量调整生命年最高的策略为在 40-74 岁人群中使用 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略，且该策略被选择为 QALY 总和最优的频率最高。

## 4.3 定性危险分层和定量风险评估的比较

目前我国缺少评估心血管病定性筛查策略与定量筛查策略对心血管病长期结局的效果研究。

本研究中基于 China-PAR 风险预测模型进行筛查设定的危险分层切点参考了《中国心血管病预防指南（2017）》的推荐。中国指南推荐的定性筛查策略对中危人群的心血管病发病风险定义为 5%~9.9%，对高危人群的心血管病发病风险定义为 $\geq 10\%$ 。

基于 China-PAR 风险预测模型的筛查策略获得的 QALY 高于指南推荐的筛查策略。与指南中定性评估每个危险因素的方式不同，China-PAR 中大多数危险因素使用具体测量值进行风险预测，更有可能将多个危险因素都处于临界状态的个体划分到高危人群中。对这种情况，指南推荐对中危人群进一步估计心血管病终生发病风险，获得更准确的危险分层效果，并且指南推荐的筛查策略将单个危险因素明显升高的个体直接划分到高危人群中，而 China-PAR 风险预测模型更注重多种危险因素的综合水平。在北方农村前瞻性队列人群中，China-PAR 风险预

测模型将更多的人被划分到中危和高危并接受干预。

当纳入风险评估的危险因素较少时,采用定性的心血管病危险分层表或者危险评估图的优点是方便简洁,可以根据危险因素的大致水平判断个体心血管病发病的危险等级。采用定量风险预测模型根据具体的危险因素测量值可以计算心血管病发病的绝对风险分值,危险分层切点的设定也比较灵活。在经济发展水平较高的地区,可以按照更严格的切点设定中危和高危的标准,增加接受生活方式和药物干预的人群比例,与世界卫生组织的推荐相符<sup>[8]</sup>。

定性评估的维度有限,纳入过多的危险因素或危险因素之间的交互作用将失去原有的便利性。随着新的心血管病危险因素和生物标志物的发现,一些研究组将新变量添加到心血管病风险预测模型中,不断提高模型心血管病风险预测的能力。比如英国 QRisk 项目在 2007 年开发了第一个 QRISK 心血管病风险预测模型,纳入的预测变量包括传统危险因素,体质指数和表示社会经济地位的居住条件<sup>[89]</sup>。在 2008 年,同一研究项目在第一版模型基础上新增加了疾病共患情况、年龄与其他危险因素的交互作用和自报种族信息,建立了 QRISK2 心血管病风险预测模型,提高了风险预测能力, AUROC 统计量 (QRISK2/QRISK) 男性 0.817/0.814, 女性 0.792/0.788<sup>[90]</sup>。此外,研究者认为经过一段时期的干预,人群中接受心血管病预防性药物治疗的比例增加,模型有可能低估人群心血管病的发病风险,因此需要不断更新心血管病风险预测模型<sup>[91]</sup>。在 2017 年, QRISK3 心血管病风险预测模型中新增加了用药信息和更多的共患疾病变量,模型更加精准<sup>[92]</sup>。

## 4.4 筛查及干预心血管病高危人群的效果

生活方式干预和药物治疗预期在短期可以促进人们采用健康的生活方式,提高心血管病预防性用药的依从性,改善体重、血压值、血脂水平等替代指标;经过效应累积,预期在长期可以预防心血管病发病和死亡。本研究模拟的是联合使用多种干预措施在心血管病总体风险升高的人群中预防心血管病长期结局的效果。

### 4.4.1 干预单一危险因素的效果

心血管病的早期干预研究多为针对单一危险因素的试验研究。如对肥胖患者进行体重控制的随机对照试验研究<sup>[93]</sup>,随访 1 年后干预组和对照组体重下降水平的差异; SPRINT 研究对血压升高的心血管病高危人群进行强化降压治疗<sup>[94]</sup>,随访长期心血管病事件在强化降压治疗组和标准治疗组的差异。中国卒中一级预防研究 (2008) <sup>[45]</sup>,主要通过药物治疗控制高血压预防心血管病的发生。

除了进行大规模人群对照试验研究,研究者也利用模型研究估计干预措施的效果,所涉及的干预措施可能起效较慢,或者研究用于评估干预措施在全人群中的健康收益。这些研究可以辅助公共卫生决策制定,如减少食盐摄入量可以通过影响血压等因素间接影响心血管病长期结局,但在人群中不易观察到食盐摄入量减少对心血管病结局的健康效应。模型研究在中国人群中模拟 10 年内将食盐摄入量减少到 9.0g/天的效果,预计每年可以预防 20 万心血管病发病<sup>[95]</sup>。此外,模拟在中国人群中筛查未治疗的高血压患者并使用降压药物干预,预计每年可以预防 80 万心血管病<sup>[96]</sup>。

#### 4.4.2 综合干预心血管病总体风险的效果

心血管病的危险因素(血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟和超重等)通常是聚集出现的<sup>[97]</sup>。进行药物干预应综合考虑心血管病总体风险水平<sup>[98]</sup>。此外各国心血管病预防指南中通常推荐健康的生活方式,同时在高危人群中推荐必要的药物治疗。因此,依据指南的推荐,心血管病高危人群需要同时接受多种干预措施。

生活方式干预具有干预成本低和安全性高的优点。观察性研究的结果发现,坚持多种健康的生活方式(不吸烟、不肥胖、每周至少锻炼一次和健康的饮食习惯三种及以上)可以抵消遗传因素带来的心血管病风险<sup>[99]</sup>。人群试验研究中,生活方式干预通常作为对照组的标准治疗,或者对参与试验研究的所有研究对象都进行生活方式干预。基于目前的研究证据:综合应用多种干预措施对心血管病长期结局的试验研究数量较少,研究证据不足,干预效果不确定;但可以显著改善心血管病短期替代结局指标和患者用药的依从性。

##### 4.4.2.1 综合干预措施的短期效果

将多种药物组合成复方多效制剂(Polypill)的提议<sup>[100]</sup>在心血管病一级预防和二级预防实践中得到应用。心血管病短期替代指标的效果显著变好,收缩压下降 6-10 mmHg,低密度脂蛋白胆固醇(Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)下降 0.6-0.9 mmol/L<sup>[87, 101, 102]</sup>。联合用药比一般治疗可以提高患者的用药依从性,RR 值及其 95% CI 为 1.36 (1.29-1.43) 到 2.04 (1.72-2.42)<sup>[103]</sup>。

生活方式和药物治疗联合干预的整群试验研究,到目前为止开展的时间较短。浙江省在 2012 年开展了心血管病综合干预研究,使用亚洲人群心血管病风险评估工具,筛查健康档案中 10 年心血管病风险 $\geq 20\%$ 的高危人群,根据个人的情况提供药物治疗(降压药、他汀和阿司匹林)、生活方式干预和依从性支持的综合干预措施。在试点区随访 3 个月,干预组比对照组吸烟率、收缩压和舒张压下降,但不显著<sup>[104]</sup>。该试验研究的大规模筛查及干预覆盖浙江绍兴的 67 家县级医院的服务范围,预期进行 2 年随访,比较干预组和对照组的心血管病发病率差异<sup>[105]</sup>。

目前报告的中期干预效果为：干预组（33 家医院）比对照组（34 家医院）的降压药、降脂药和阿司匹林的处方率和使用率升高，吸烟率和摄盐量下降，但是血脂水平和血压水平在两组无显著差异<sup>[106]</sup>。爱尔兰心血管病高危人群综合干预研究对同一组人群进行干预前后（随访 1 年）的自身比较：综合干预措施可以促进健康生活方式，改善实验室检测指标<sup>[107]</sup>。

#### 4.4.2.2 综合干预措施的长期效果

联合用药对心血管病预防的长期效果相关研究较少：根据来源于 Cochrane 数据库的系统综述证据<sup>[101]</sup>，到 2016 年 9 月，共有 13 篇文献评估了在无心血管病史的人群中使用 Polypill 的效果。其中 5 篇研究（5300 人）报告了 Polypill 对死亡的效果：Polypill 干预组死亡率 1.0%，对照组死亡率 1.0%，RR 及其 95% CI 为 1.10（0.64-1.89）。对致死和非致死性 ASCVD 事件的效果：Polypill 干预组发生率 4.7%，对照组发生率 3.7%，RR 值及其 95% CI 为 1.26（0.95-1.66）。纳入 Meta-分析的研究随访时间短（6 周到 23 个月），发生 ASCVD 事件和死亡的数量少且通常作为药物安全性指标记录，对照组可能使用阳性药物，因此 Polypill 对心血管病长期结局的真实效果不确定。

Hope-3 研究（2016 年 5 月）在中等心血管病发病风险人群中联合使用降压药和降脂药的随机对照试验 2×2 析因设计未纳入上述系统综述，联合用药组（3,180 人）和安慰剂对照组（3,168 人）在 5.6 年的随访中主要心血管病事件降低，RR 及其 95% CI 为 0.71（0.56-0.90）<sup>[87]</sup>。Poly-Iran 研究开始于 2011-2013 年，应用整群随机试验方法评估联合使用四种药物（阿司匹林、阿托伐他汀和两种降压药）和生活方式干预与单纯接受生活方式干预相比，对 5 年心血管病事件的预防效果，该研究目前正在进行中。此外，与本研究相似的模型研究也应用于评估综合使用生活方式和药物干预对心血管病一级预防的长期效果。如利用英国诺福克郡人群数据模拟筛查及干预试验，预计综合使用戒烟、控制体重、他汀和降压药，在全国范围每年可以预防 1.5-2.7 万心血管病<sup>[17]</sup>。

## 4.5 筛查及干预心血管病的投入

筛查及干预项目的直接成本来自于筛查项目的检测费用和后续的药物费用，因此，如果两种筛查策略可以识别同样多的高危人群，需要筛查人数越少的策略需要投入的成本越低，效率越高。

对不同筛查方式的研究主要目的是找到筛查效果相当并且可以节约成本的筛查策略应用于心血管病筛查项目中，在中低收入国家有实际意义。一方面，在高收入国家心血管病死亡率和发病率降低的同一时期，中低收入国家的心血管病

死亡率仍然处于上升阶段<sup>[108]</sup>，需要进行心血管病的一级预防和二级预防降低这些地区的疾病负担；另一方面，由于卫生资源受限，为了达到最好的心血管病预防效果，需要提高心血管病筛查及干预的效率。

对心血管病筛查策略进行成本效果分析的研究多为横断面研究和模型研究。研究的思路是通过使用不含血脂检测的筛查工具进行人群危险分层<sup>[20]</sup>以减少检测成本；筛查心血管病发病风险明显升高的人群以减少需要参与筛查的人数，如较高年龄<sup>[16]</sup>、有心血管病家族史或高危人群的亲属等<sup>[18]</sup>。但是应用这些筛查方式的前提是这些筛查方式可以获得与整群筛查相似的健康收益。如本研究结果和在英国人群中的模型研究结果<sup>[17]</sup>。

此外，在全国范围内进行心血管病一级预防筛查及干预需要投入大量的人力，筛查项目中至少需要包含全科医师或者护士。接受药物治疗的人群可能发生药物不良反应，被评估为高危的人群可能产生心理负担等。筛查项目中未识别的高危个体将持续暴露于心血管病高危状态，发病后的治疗成本更高。因此在进行公共卫生决策之前应该进行更详细的成本效果分析。

#### 4.6 模型参数设定和研究假设

本研究结果所得的最优策略对一般人群心血管病发病率、心血管病死亡率的不确定性和多次重复抽样的敏感性分析结果较稳定。但需要注意的是，和其他基于马尔科夫队列的研究相同<sup>[96]</sup>，本研究建立在一定的假设和不同来源的参数上，有些参数因缺少中国人群的参考值使用其他人群的数据代替。另外，本研究考虑对人群进行戒烟、减盐、控制体重和高危人群同时使用降压药与降脂药的综合干预措施，并未考虑人群对干预措施的依从性对结果的影响。而且与本研究假设各干预措施间无交互作用。因此本研究的结果还需要在其他研究中进行进一步验证。

## 第五章 结论及展望

本研究从处于我国“卒中带”上的北方农村人群角度出发，构建马尔科夫队列，评估了不同心血管病一级预防筛查策略对预防心血管病长期结局的效果，分析了筛查及干预心血管病高危人群可能获得的健康收益。

研究结果提示在中国北方农村人群中，开展心血管病筛查及干预的一级预防可获得健康收益。基于 China-PAR 风险预测模型的定量筛查策略健康收益高于定性筛查策略。在 50 岁及以上人群中筛查与在 40 岁及以上人群中筛查相比，不仅能获得相似的健康收益，同时能节约筛查成本，适用于在医疗资源匮乏的地区开展心血管病筛查项目时使用。对心血管病发病率和心血管病死亡率的单因素敏感性分析中，采用了较宽的发病率和死亡率取值范围，给出不同疾病负担下各筛查策略的效果，供不同情境下的解读和参考。单因素敏感性分析和概率敏感性分析也验证了研究结果的稳定性。

进一步的研究需要利用全国不同地区的人群数据进行队列模拟，比较不同地区筛查效果的差异并进行结论的外推。本研究对筛查及干预成本的讨论涉及较浅，筛查的有效性得到验证后需要进一步进行系统的卫生经济学评价。

目前我国对心血管病总体风险升高的人群进行一级预防筛查及干预的试验研究较少，开展的队列研究随访时间较短。应借鉴国内外相关模型研究和试验研究的结论进行试点，在实践中应用适用于我国人群心血管病一级预防筛查的最适宜策略。

## 参考文献

- [1] Naghavi M, Abajobir A A, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017; 390(10100): 1151-210.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2016 [J]. *中国循环杂志*, 2017; 32(6): 521-30.
- [3] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016; 387(10015): 251-72.
- [4] Wu Z, Yao C, Zhao D, et al. Sino-MONICA project: a collaborative study on trends and determinants in cardiovascular diseases in China, Part i: morbidity and mortality monitoring [J]. *Circulation*, 2001; 103(3): 462-8.
- [5] Guan T, Ma J, Li M, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013 [J]. *Neurology*, 2017; 89(1): 53-61.
- [6] Xu G L, Ma M M, Liu X F, Hankey G J. Is There a Stroke Belt in China and Why? [J]. *Stroke*, 2013; 44(7): 1775-83.
- [7] Wang W, Wang D, Liu H, et al. Trend of declining stroke mortality in China: reasons and analysis [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017; 2(3): 132-9.
- [8] World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk [M]. Geneva, 2007.
- [9] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014; 129(25 Suppl 2): S1-45.
- [10] Piepoli M F, Hoes A W, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. *Eur Heart J*, 2016; 37(29): 2315-81.
- [11] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007; 35(05): 390-419.
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011; 39(1): 3-19.
- [13] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 陆国平, 赵冬, 李建军. 中国成人血脂异常防治指南 (2016年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016; 31(10): 937-53.
- [14] 中国心血管病预防指南(2017)写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防

指南(2017). 中华心血管病杂志, 2018; 46(1): 10-25.

[15] Wu Y, Benjamin E J, MacMahon S. Prevention and Control of Cardiovascular Disease in the Rapidly Changing Economy of China [J]. *Circulation*, 2016; 133(24): 2545-60.

[16] Selvarajah S, Haniff J, Kaur G, et al. Identification of effective screening strategies for cardiovascular disease prevention in a developing country: using cardiovascular risk-estimation and risk-reduction tools for policy recommendations [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013; 13: 10.

[17] Chamnan P, Simmons R K, Khaw K T, Wareham N J, Griffin S J. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study [J]. *BMJ*, 2010; 340: c1693.

[18] Lawson K D, Fenwick E A, Pell A C, Pell J P. Comparison of mass and targeted screening strategies for cardiovascular risk: simulation of the effectiveness, cost-effectiveness and coverage using a cross-sectional survey of 3921 people [J]. *Heart*, 2010; 96(3): 208-12.

[19] Baker J, Mitchell R, Lawson K, Pell J. Ethnic differences in the cost-effectiveness of targeted and mass screening for high cardiovascular risk in the UK: cross-sectional study [J]. *Heart*, 2013; 99(23): 1766-71.

[20] Pandya A, Weinstein M C, Salomon J A, Cutler D, Gaziano T A. Who needs laboratories and who needs statins?: comparative and cost-effectiveness analyses of non-laboratory-based, laboratory-based, and staged primary cardiovascular disease screening guidelines [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014; 7(1): 25-32.

[21] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. <http://www.nhfpcc.gov.cn/jkj/s5878/201204/91fae6970ff141bc9818f7dfd5028677.shtml>.

[22] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 心血管疾病高危人群早期筛查和综合干预项目管理方法(试行) [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2014; 21(20): 1-2

[23] 殷雨天. 吉林省心血管病高危人群早期筛查与相关危险因素的研究 [D]. 吉林: 吉林大学公共卫生学院, 2016: 1-2.

[24] Damen J A, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review [J]. *BMJ*, 2016; 353: i2416.

[25] Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015; 12(5): 301-11.

[26] D'Agostino R B, Grundy S, Sullivan L M, Wilson P, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation [J]. *JAMA*, 2001; 286(2): 180-7.

[27] Sawano M, Kohsaka S, Okamura T, et al. Validation of the european SCORE risk chart in the healthy middle-aged Japanese [J]. *Atherosclerosis*, 2016; 252: 116-21.

[28] Wu Y, Liu X, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults [J]. *Circulation*, 2006; 114(21): 2217-25.

[29] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35-64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003; 31(12): 902-8.

[30] Barzi F, Patel A, Gu D, et al. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2007; 61(2): 115-21.



- [31] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-Year Risks of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Chinese Population: The China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China) [J]. *Circulation*, 2016; 134(19): 1430-40.
- [32] Liu J, Hong Y, D'Agostino R B, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study [J]. *JAMA*, 2004; 291(21): 2591-9.
- [33] Chien K L, Su T C, Hsu H C, et al. Constructing the prediction model for the risk of stroke in a Chinese population: report from a cohort study in Taiwan [J]. *Stroke*, 2010; 41(9): 1858-64.
- [34] Wang Y, Liu J, Wang W, et al. Lifetime risk of stroke in young-aged and middle-aged Chinese population: the Chinese Multi-Provincial Cohort Study [J]. *J Hypertens*, 2016; 34(12): 2434-40.
- [35] D'Agostino R B, Vasan R S, Pencina M J, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2008; 117(6): 743-53.
- [36] 唐迅, 张牡丹, 何柳, 等. China-PAR 模型在北方农村人群中预测动脉粥样硬化性心血管疾病发病风险的应用 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2017; 49(3): 439-45.
- [37] 吴兆苏, 姚崇华, 赵冬, 等. 11 省市队列人群心血管病发病前瞻性研究 II. 个体危险因素聚集与心血管病发病的关系 [J]. *中华心血管病杂志*, 2001; 29(4): 246-50.
- [38] 吴锡桂, 顾东风, 武阳丰, 等. 首都钢铁公司人群心血管病 24 年干预效果评价 [J]. *中华预防医学杂志*, 2003; 37(2): 93-7.
- [39] Qu H, Lu Y, Gudbranson E, et al. Large-Scale Epidemiologic Studies of Cardiovascular Diseases in China: Need for Improved Data Collection, Methods, Transparency, and Documentation [J]. *Glob Heart*, 2017; 07: 002
- [40] 许予明, 李亚鹏, 宋波. 中国卒中高危人群筛查管理现状及对策 [J]. *中国卒中杂志*, 2016; 11(1): 15-8
- [41] Chen Z, Peto R, Zhou M, et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies [J]. *Lancet*, 2015; 386(10002): 1447-56.
- [42] 王澍湘, 樊萌语, 余灿清, 等. 中国成年人体质指数与主要慢性病死亡风险的前瞻性研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017; 38(2): 205-11.
- [43] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people [J]. *Lancet*, 2014; 383(9932): 1899-911.
- [44] Guo J, Zhu Y C, Chen Y P, Hu Y, Tang X W, Zhang B. The dynamics of hypertension prevalence, awareness, treatment, control and associated factors in Chinese adults: results from CHNS 1991-2011 [J]. *J Hypertens*, 2015; 33(8): 1688-96.
- [45] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015; 313(13): 1325-35.
- [46] 戴璟, 闵杰青, 杨云娟. 中国九省市成年人血脂异常流行特点研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018; 46(2): 114-118.
- [47] 任洁, 赵冬, 刘静, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇水平与中国人群心血管病发病危险的相

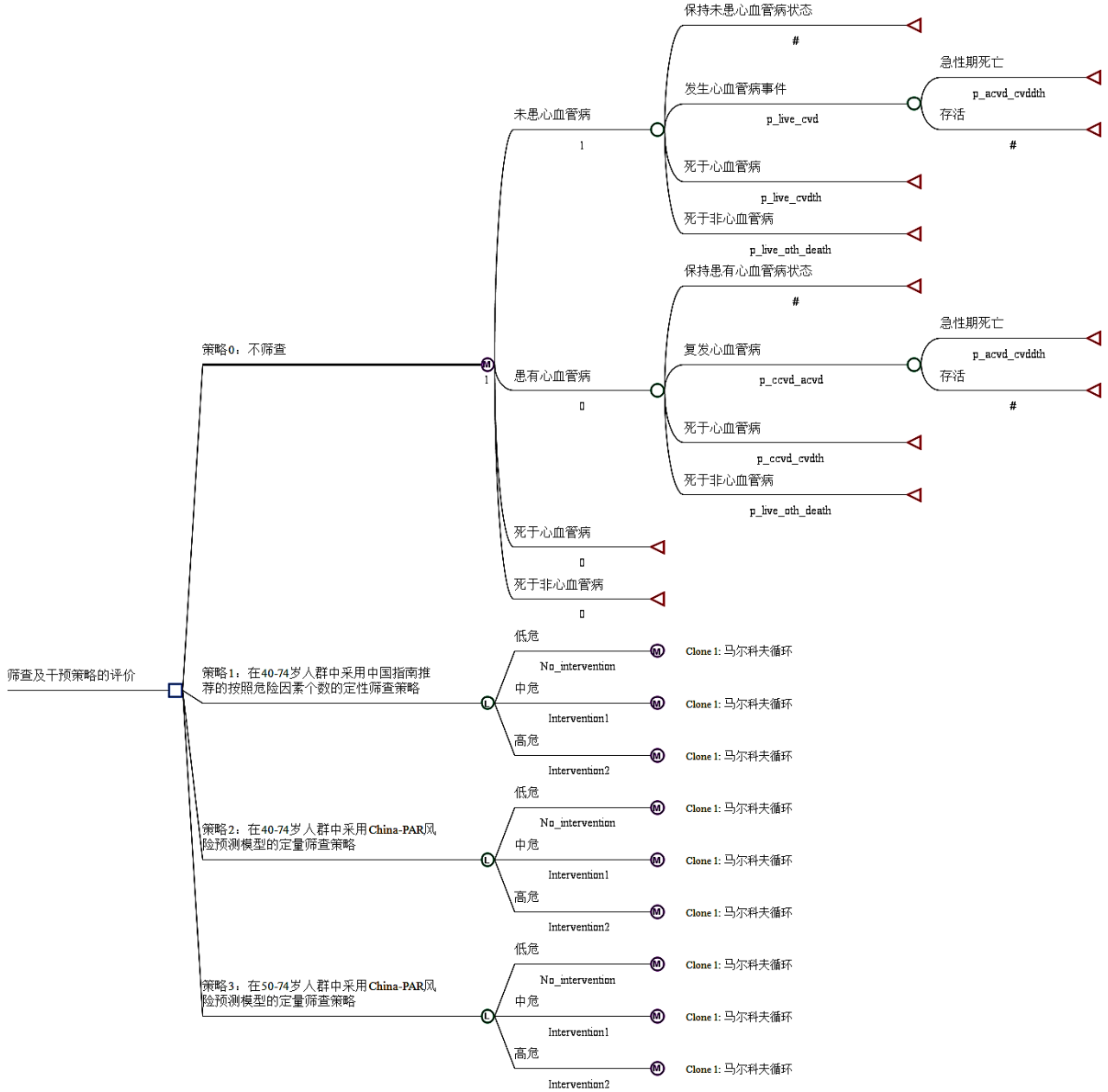
- 关性 [J]. 中华心血管病杂志, 2010; 38(10): 934-938.
- [48] McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date [J]. *Int J Clin Pract*, 2016; 70(11): 886-97.
- [49] Silverman M G, Ference B A, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016; 316(12): 1289-97.
- [50] Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne T L. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [J]. *JAMA*, 2016; 316(19): 2008-24.
- [51] Ye Y C, Zhao X L, Zhang S Y. Use of atorvastatin in lipid disorders and cardiovascular disease in chinese patients [J]. *Chin Med J*, 2015; 128(2): 259-66.
- [52] 霍勇. 中国心血管病高危人群强化降脂策略 [J]. 中华心血管病杂志, 2018; 46(2): 83-6.
- [53] Sun X, Faunce T. Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations [J]. *Eur J Health Econ*, 2008; 9(4): 313-23.
- [54] Sonnenberg F A, Beck J R. Markov models in medical decision making: a practical guide [J]. *Med Decis Making*, 1993; 13(4): 322-38.
- [55] Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation [J]. *Pharmacoeconomics*, 1998; 13(4): 397-409.
- [56] Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting [J]. *BMJ*, 2011; 342: d1766.
- [57] 唐迅, 何柳, 曹洋, 等. 基于农村社区人群的心血管危险因素相对效应和性别差异的分层研究 [J]. 北京大学学报(医学版), 2011; 43(3): 379-85.
- [58] Zomer E, Owen A, Magliano D J, Liew D, Reid C M. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model [J]. *BMJ*, 2012; 344: e3657.
- [59] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南 (2011 版) [J]. 中国药物经济学, 2011; 3: 6-48.
- [60] Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017. (Accessed June 27, 2017, at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.)
- [61] He Q, Wu C, Luo H, et al. Trends in In-Hospital Mortality among Patients with Stroke in China [J]. *PLoS One*, 2014; 9(3): e92763.
- [62] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data [J]. *Lancet*, 2015; 385(9966): 441-51.
- [63] Lin H, Zhang D, Shen P, et al. Multimorbidity and Risk of Mortality in China: Results From the Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou (CHERRY) Study [J]. *Circulation*, 2017; 135: AP166.
- [64] Adler A J, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor R S, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 12: CD009217.

- [65] Tan C E, Glantz S A. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis [J]. *Circulation*, 2012; 126(18): 2177-83.
- [66] Lim S H, Tai B C, Yuan J M, Yu M C, Koh W P. Smoking cessation and mortality among middle-aged and elderly Chinese in Singapore: the Singapore Chinese Health Study [J]. *Tob Control*, 2013; 22(4): 235-40.
- [67] Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2017; 359: j4849.
- [68] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用 [J]. *中国循环杂志*, 2014; 29(02): 147-8.
- [69] 陈泽鑫, 刘慧, 潘益峰, 余运贤. 试验性和观察性研究相关医学文献质量评价方法 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011; 11(11): 1229-36.
- [70] Grundy S M, Barker D, Clark, L T, et al. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001; 285(19): 2486-97.
- [71] Shah A D, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people [J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2015; 3(2): 105-13.
- [72] Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality [J]. *JAMA*, 2015; 314(1): 52-60.
- [73] Wang M, Moran A E, Liu J, et al. Cost-effectiveness of optimal use of acute myocardial infarction treatments and impact on coronary heart disease mortality in China [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014; 7(1): 78-85.
- [74] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults [J]. *Circulation*, 2017; 135(8): 759-71.
- [75] Lin H, Tang X, Shen P, et al. Using big data to improve cardiovascular care and outcomes in China: a protocol for the CHinese Electronic health Records Research in Yinzhou (CHERRY) Study [J]. *BMJ Open*, 2018; 8(2): e019698.
- [76] Liberati A, Altman D G, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009; 62(10): e1-34.
- [77] Sasaki S, Nakagawa M, Nakata T, et al. Effects of pravastatin on exercise electrocardiography test performance and cardiovascular mortality and morbidity in patients with hypercholesterolemia: Lipid Intervention Study in Kyoto [J]. *Circ J*, 2002; 66(1): 47-52.
- [78] Nohara R, Daida H, Hata M, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study [J]. *Circ J*, 2012; 76(1): 221-9.

- [79] The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2000; 7(2): 110-21.
- [80] Koizumi J, Shimizu M, Miyamoto S, Origasa H, Mabuchi H. Effect of pravastatin-induced LDL-cholesterol reduction on coronary heart disease and cerebrovascular disease in Japanese: Hokuriku lipid coronary heart disease study-pravastatin atherosclerosis trial (Holicos-PAT) [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2002; 9(5): 251-9.
- [81] Brunner N W, Ramanathan K, Wang H, Quan H, Khan N A. Effectiveness of statin prescribing on reducing mortality in South Asian, Chinese, and white patients with diabetes [J]. *Can J Cardiol*, 2013; 29(8): 920-6.
- [82] Park J Y, Rha S W, Choi B, et al. Impact of low dose atorvastatin on development of new-onset diabetes mellitus in Asian population: Three-year clinical outcomes [J]. *Int J Cardiol*, 2015; 184: 502-6.
- [83] Lee V W Y, Ho I C H, Chan W S Y, Tam K Y, Lee K K C. Statin utilization patterns for the primary prevention of cardiovascular events: A retrospective study in patients with diabetes mellitus in Hong Kong [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2008; 8(3): 199-205.
- [84] Ting R Z W, Yang X, Yu L W L, et al. Lipid control and use of lipid-regulating drugs for prevention of cardiovascular events in Chinese type 2 diabetic patients: A prospective cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010; 9: 77.
- [85] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease [J] *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2021-31.
- [86] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006; 368(9542): 1155-63.
- [87] Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease [J]. *N Engl J Med*, 2016; 374(21): 2021-31.
- [88] Engelsen C, Koekkoek P S, Godefrøij M B, Spigt M G, Rutten G E. Screening for increased cardiometabolic risk in primary care: a systematic review [J]. *Br J Gen Pract*, 2014; 64(627): e616-26.
- [89] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study [J]. *BMJ*, 2007; 335(7611): 136.
- [90] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2 [J]. *BMJ*, 2008; 336(7659): 1475-82.
- [91] Mehta S, Jackson R, Wells S, Harrison J, Exeter D J, Kerr A J. Cardiovascular medication changes over 5 years in a national data linkage study: implications for risk prediction models [J]. *Clin Epidemiol*, 2018; 10: 133-41.
- [92] Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2017; 357: j2099.

- [93] Aveyard P, Lewis A, Tearne S, et al. Screening and brief intervention for obesity in primary care: a parallel, two-arm, randomised trial [J]. *Lancet*, 2016; 388(10059): 2492-500.
- [94] Wright J T, Williamson J D, Whelton, P K, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [J]. *N Engl J Med*, 2015; 373(22): 2103-16.
- [95] Wang M, Moran A E, Liu J, et al. Projected Impact of Salt Restriction on Prevention of Cardiovascular Disease in China: A Modeling Study [J]. *PLoS One*, 2016; 11(2): e0146820.
- [96] Gu D, He J, Coxson P G, et al. The Cost-Effectiveness of Low-Cost Essential Antihypertensive Medicines for Hypertension Control in China: A Modelling Study [J]. *PLoS Med*, 2015; 12(8): e1001860.
- [97] Gu D, Gupta A, Muntner P, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China: results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia) [J]. *Circulation*, 2005; 112(5): 658-65.
- [98] Muntner P, Whelton P K. Using Predicted Cardiovascular Disease Risk in Conjunction With Blood Pressure to Guide Antihypertensive Medication Treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69(19): 2446-56.
- [99] Khera A V, Emdin C A, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease [J]. *N Engl J Med*, 2016; 375(24): 2349-58.
- [100] Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease [J]. *Lancet*, 2002; 360(9326): 2-3.
- [101] Bahiru E, de Cates A N, Farr M R, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 3: CD009868.
- [102] Lafeber M, Webster R, Visseren F, et al. Estimated cardiovascular relative risk reduction from fixed-dose combination pill (polypill) treatment in a wide range of patients with a moderate risk of cardiovascular disease [J] *Eur J Prev Cardiol*, 2016; 23(12): 1289-97.
- [103] Bramlage P, Sims H, Minguet J, Ferrero C. The polypill: An effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017; 24(3): 297-310.
- [104] Zou G, Wei X, Gong W, et al. Evaluation of a systematic cardiovascular disease risk reduction strategy in primary healthcare: an exploratory study from Zhejiang, China [J]. *J Public Health*, 2015; 37(2): 241-50.
- [105] Wei X, Zou G, Gong W, et al. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in Zhejiang [J]. *Trials*, 2013; 14: 354.
- [106] Wei X, Walley J D, Zhang Z, et al. Implementation of a comprehensive intervention for patients at high risk of cardiovascular disease in rural China: A pragmatic cluster randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2017; 12(8): e0183169.
- [107] Gibson I, Flaherty G, Cormican S, et al. Translating guidelines to practice: findings from a multidisciplinary preventive cardiology programme in the west of Ireland [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014; 21(3): 366-76.
- [108] Roth G A, Huffman M D, Moran A E, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013 [J]. *Circulation*, 2015; 132(17): 1667-78.

## 附录 A 筛查策略示例图



- 决策点，根据下一级分枝的质量调整生命年总和选择最优策略；
- Ⓛ 逻辑点，根据是否满足下一级分枝的条件选择分枝；本研究的条件为各策略危分层情况；
- Ⓜ 马尔科夫状态点，根据马尔科夫状态点的各状态及状态转换概率构建队列；
- △ 终止点，代表每一次循环的终点，循环的终点必须处于未患心血管病、患有心血管病、死于心血管病、死于非心血管病四种状态之一。

## 附录 B 检索式及检索记录数

## 他汀在亚洲人群心血管病一级预防的效果

	检索过程	记录数
PubMed		
#1	Search "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	24,314
#2	Search (Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors OR statin* OR atorvastatin OR fluvastatin OR lovastatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin OR cerivastatin)	52,934
#3	Search (lipitor OR lescol OR mevacor OR livalo OR pravachol OR crestor OR zocor OR Baycol)	23,218
#4	#1 OR #2 OR #3	52,982
#5	Search "Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2,078,041
#6	Search cardiovascular OR coronary OR heart OR cardiac OR angina OR infarction OR cerebrovascular OR stroke OR ischemic OR peripheral arterial OR CHD OR CVD OR MI OR TIA OR mortality	4,708,508
#7	#5 OR #6	5,235,868
#8	Search (China OR Chinese OR multi center OR multi region OR multi ethnic OR multi race OR multicenter OR multiregion OR multiethnic OR multirace OR Asia OR Asian OR orient)	2,085,146
#9	#4 AND #7 AND #8	4,689
#10	limit #9 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or randomized controlled trial)	1,892
#11	(random\$ or control\$ or cohort) OR (cohort analysis or longitudinal study or prospective study OR follow up or cohort\$)	5,369,592
#12	#9 AND #11	3,186
#13	#10 OR #12	3,692
#14	limit #13 to human	3,150
#15	limit #14 to English or Chinese language	2,999
EMBASE		
#1	'hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors'/exp OR 'hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors'	115,547
#2	statin* OR atorvastatin OR fluvastatin OR lovastatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin OR cerivastatin	99,893
#3	lipitor OR lescol OR mevacor OR livalo OR pravachol OR crestor OR zocor OR baycol	4,707

#4	#1 OR #2 OR #3	131,675
#5	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease'	3,614,897
#6	cardiovascular OR coronary OR heart OR cardiac OR angina OR infarction OR cerebrovascular OR stroke OR ischemic OR 'peripheral arterial' OR chd OR cvd OR mi OR tia OR mortality	415,131
#7	#5 OR #6	5,567,672
#8	#4 AND #7	92,975
#9	china OR chinese OR 'multi center' OR 'multi region' OR 'multi ethnic' OR 'multi race' OR multicenter OR multiregion OR multiethnic OR multirace OR asia OR asian OR orient	2,035,057
#10	#8 AND #9	9,310
#11	limit #10 to (controlled clinical trial or randomized controlled trial)	2,422
#12	'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'longitudinal study'/exp OR 'longitudinal study' OR 'prospective study'/exp OR 'prospective study' OR 'follow up'/exp OR 'follow up' OR cohort\$ OR random\$ OR control\$ OR cohort	5,353,083
#13	#10 and #12	4,427
#14	#11 or #13	5,542
#15	limit #14 to embase and human and (English or chinese)	4,522
CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] explode all trees	2,712
#2	Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors or statin* or atorvastatin or fluvastatin or lovastatin or pitavastatin or pravastatin or rosuvastatin or simvastatin or cerivastatin	9,843
#3	lipitor or lescol or mevacor or livalo or pravachol or crestor or zocor or baycol	131
#4	#1 OR #2 OR #3	9,858
#5	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	73,952
#6	cardiovascular or coronary or heart or cardiac or angina or infarction or cerebrovascular or stroke or ischemic or peripheral arterial or CHD or CVD or MI or TIA or mortality	203,841
#7	#5 OR #6	221,053
#8	#4 AND #7	6,311
#9	China or Chinese or multi center or multi region or multi ethnic or multi race or multicenter or multiregion or multiethnic or multirace or Asia or Asian or orient	162,199
#10	#8 AND #9	1,884



## 文献综述

### 心血管病筛查策略

**【摘要】**心血管病是我国城乡居民的首要死亡原因。多种危险因素的协同作用造成心血管病发病率升高。各国家心血管病一级预防指南中推荐,通过筛查心血管病整体风险升高的人群,并对他们存在的生活方式危险因素和代谢危险因素进行干预,可以预防心血管病的发生。使用合适的心血管病风险预测模型可以定量评估心血管病发病绝对风险。此外,通过提高筛查年龄和使用单一危险因素或者简易心血管病风险评估工具对人群进行预分层,再对其中相对较高危的人群进行详细筛查可能与整群筛查有相似的效果,并且节约筛查成本。针对心血管病单一危险因素的干预方式对心血管病危险因素的控制作用较好。

**【关键词】** 心血管病 筛查策略 干预

心血管病 (Cardiovascular Diseases, CVD) 是全球和我国首要致死原因<sup>[1]</sup>,是心脏疾病、脑血管疾病和血管疾病的总称。我国各种疾病死亡原因中,心血管病死亡占农村居民死亡构成比的 45.01%,占城市居民死亡构成比的 42.61%,农村高于城市<sup>[2]</sup>。其中动脉粥样硬化造成的冠心病死亡和脑血管病死亡占了心血管病死亡的 3/4 以上<sup>[3]</sup>。既往研究结果显示中国人群从 1987-1993 年间脑卒中的发病率和死亡率较高,冠心病发病率和死亡率较低<sup>[4]</sup>。但是随着时间的改变,心脏疾病的流行趋势也在发生改变。2004 - 2011 年,全国各类地区 35 岁及以上人群缺血性心脏病标化死亡率均呈上升趋势,全国男性缺血性心脏病死亡率平均年增长速度为 5.00%,女性缺血性心脏病死亡率平均年增长速度 3.65%,男性增长率高于女性<sup>[5]</sup>。

虽然心血管病发病和死亡通常发生在中年甚至是老年人中,但是引起心血管病的动脉粥样硬化在年轻人中就开始发生了,心血管病有很长时间的无症状期。吸烟、体力活动减少、不健康饮食等生活方式因素和高血压、高血糖、高血脂和超重肥胖等代谢因素是加速动脉粥样硬化的危险因素,也是引起心血管病死亡最重要的原因<sup>[6]</sup>。通过改变生活方式,控制血糖、血脂和血压可以预防心血管病事件和由此带来的死亡。一项模型研究发现,如果空腹血糖、体质指数 (Body Mass Index, BMI) 不再增加,高血压减少 25%,吸烟减少 30%,到 2025 年 30-70 岁人群中心血管病事件将减少 29%-39%。<sup>[7]</sup>《2016 欧洲心血管病临床预防实践指南》<sup>[8]</sup>中也认为:消除行为危险因素至少可以预防 80% 的心血管病。

筛查及干预心血管病高危人群是各国指南的共识,如何开展心血管病高危人

群筛查及干预的一级预防,筛查及干预高危人群能否收到预期的健康效果,已成为重要的公共卫生学问题。本文对目前基于心血管病整体风险升高筛查高危人群的策略进行总结,探讨在筛查策略研究中最优的筛查人群纳入标准、适用于中国人群的心血管病危险分层工具和有效的预防干预措施。

## 1 指南推荐的筛查策略

心血管病一级预防指南大多推荐对 40 岁及以上人群进行心血管病筛查,针对高危人群进行生活方式干预和药物治疗干预。各指南在评估的结局、考虑的危险因素和危险分层切点等方面有一定的差异。

世界卫生组织《心血管病预防:评估和管理心血管病总体风险的指南》<sup>[9]</sup>开发了不同版本的风险评估图,通过年龄、性别、吸烟状态、血压、血脂和糖尿病状况预测无症状人群 10 年内发生心血管病事件的概率。推荐在不同经济发展水平的地区分别采用 $\geq 20\%$ 、 $\geq 30\%$ 和 $\geq 40\%$ 作为高危人群的危险分层切点,并根据危险分层级别进行生活方式干预,降压药、降脂药和阿司匹林等药物治疗。

《2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会心血管病风险评估指南》<sup>[10]</sup>推荐的筛查人群为 20-79 岁非西班牙裔、高加索人和非裔美国人。对其中 40-75 岁的人群使用汇总队列公式定量评估个体在 10 年内发生心血管病的风险,其中发病风险 $< 5\%$ 的人群划分为低危人群,发病风险 5%-7.5%的人群划分为中危人群,发病风险 $\geq 7.5\%$ 的人群划分为高危人群。并推荐每 4-6 年使用 PCE 模型进行一次评估,以指导生活方式干预和降脂药(他汀)的使用。

《2016 年欧洲心血管病临床预防指南》<sup>[8]</sup>推荐对 40 岁及以上的男性和 50 岁及以上或绝经后的女性进行心血管病筛查。使用心血管病系统风险评价(Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE)量表(包括的危险因素有性别、年龄、总胆固醇或总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇、收缩压和吸烟状况)在无症状人群中评估 10 年心血管病死亡风险,死亡风险 $< 5\%$ 为低中危人群,5%-10%为高危人群, $\geq 10\%$ 为极高危人群,并根据危险分层情况接受干预。

我国《心血管疾病一级预防专家共识》<sup>[11]</sup>也推荐进行心血管病危险分层。40 岁及以上个体每 5 年进行一次风险评估,风险评估工具为在中国人群中开发的心血管病相对危险评估量表,纳入的变量有性别、年龄、收缩压、BMI、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、吸烟状态和是否患有糖尿病。2011 年《中国心血管病防治指南》中<sup>[12]</sup>推荐机会性筛查,即根据患者自身要求或者在其他疾病就诊时发现相关危险因素时进行 10 年心血管病风险评估,绝对风险 $> 5\%$ 的进行生活方式干预,根据患者的血压、血糖、血脂水平进行相应的药物治疗。

## 2 筛查策略研究

### 2.1 筛查人群的纳入标准

上述指南中推荐的筛查人群纳入标准通常为年龄 40 岁及以上。一些研究中评价改变筛查人群的纳入条件对心血管病预防的效果。主要目的是为了找到筛查效果相当且成本更低的筛查策略。提高筛查年龄，纳入危险因素如肥胖、心血管病家族史、社会经济地位等信息，或者借助简易风险评估工具对人群进行预分层，可能和整群筛查识别心血管病高危人群有同样的效果，而且可以节约成本。

Selvarajah 等<sup>[13]</sup>利用马来西亚全国代表性调查中 24,270 名研究对象的数据，模拟不同起始筛查年龄（30-50 岁）条件下筛查的效果和成本。发现与筛查 50 岁及以上人群的策略相比，筛查 30 岁及以上人群的效果增加了 5.6%，但是成本增加了 53.3%。每识别 1 例高危个体，筛查 30 岁及以上人群，比筛查 50 岁及以上人群需要筛查的人数增加 1 倍。Chamnan 等<sup>[14]</sup>基于英国诺福克郡人群队列的模型研究也发现，提高筛查起始年龄到 50 岁及以上和筛查 40 岁及以上人群的效果相似。

有心血管病危险因素的个体发生心血管病的风险明显升高。在相对较高危的人群中更容易筛查出心血管病高危个体。心血管病家族史是心血管病的重要危险因素。Lawson 等<sup>[15]</sup>利用苏格兰健康调查中的 3,921 名研究对象数据模拟筛查心血管病高危人群。发现在有心血管病早发家族史的人群中识别 1 例高危个体需要筛查 7.4 人，花费 170 欧元，而筛查全部人群每 16 个人可以发现 1 例高危个体，花费加倍。针对肥胖患者的筛查项目也可以起到节约成本的作用<sup>[14]</sup>。较低社会经济地位的人群中高危人群的比例也高于一般人群。Lawson 等<sup>[15]</sup>和 Baker 等<sup>[16]</sup>分别利用苏格兰和英格兰健康调查数据模拟心血管病筛查过程，发现筛查低社会经济地位人群的策略会纳入更高比例的高危人群。

利用心血管病简易风险评估工具（无需实验室检测或仅需利用现有登记信息）进行人群预分层的多阶段筛查策略也可以减少筛查成本。Chamnan 等<sup>[14]</sup>在英国人群中利用医疗记录登记信息，如年龄、性别、吸烟状态、糖尿病家族史、BMI 和用药处方信息进行人群心血管病发病风险预分层，评分位于前 60% 的人群进行筛查的策略和整群筛查的效果相当，而且成本更低。但是同一人群中使用芬兰糖尿病简易风险评分的效果不如剑桥糖尿病简易风险评分。Pandya 等<sup>[17]</sup>在美国人群中的模型研究也发现将无血脂指标的模型作为简易风险评估工具应用于人群心血管病发病风险预分层与直接使用有血脂指标的风险预测模型效果相当，使用无血脂指标的风险预测模型可以减少部分人群的检测费用。

## 2.2 中国人群的筛查工具及高危定义

各国指南中推荐使用的筛查工具一般为建立于相似人群大型队列研究基础上的心血管病风险预测模型。基于中国人群代表性队列建立的 10 年心血管病风险评估模型，在随访结局的定义和纳入的危险因素上有所差异，模型的预测能力较好，队列研究建立的时间较早，随访时间充分。

Liu<sup>[18]</sup>等利用中国多省市队列研究数据（China Multi-provincial Cohort Study, CMCS），以年龄、血压、TC、HDL-C、吸烟和血糖 6 个危险因素为自变量，建立 10 年冠心病发病风险预测模型。模型的区分度和校准度较好：受试者工作曲线下面积（Area Under Receiver Operating Characteristic curve, AUROC）在男性中为 0.74，在女性中为 0.76；模型的预测结果符合实际观察。

Wu<sup>[19]</sup>等利用中美心肺血管疾病流行病学合作研究平均随访 15.1 年的资料，以年龄、收缩压、BMI、TC、是否患有糖尿病和是否吸烟为自变量，建立了预测 10 年缺血性心血管病事件发病风险的预测模型。并在中国心血管病流行病学多中心协作研究队列中进行校准。模型的区分度和校准度较好：AUROC 在男性中为 0.80，在女性中为 0.79。预测结果与实际结果相符。

Chien 等<sup>[20]</sup>使用台湾 1990-2007 年平均随访 15.9 年的队列研究，筛选出年龄、性别、收缩压、舒张压、家族史、诊断房颤和诊断糖尿病 7 个危险因素建立了 10 年卒中发病风险预测模型。与前述模型不同的是，该研究中将性别作为一个危险因素纳入模型而不是分别为男性和女性建立独立的模型。模型有良好的区分度：AUROC, 0.772。

## 3 危险因素及其干预

心血管病生活方式危险因素和代谢危险因素对心血管病发病具有协同作用<sup>[21]</sup>。针对单一危险因素开展的干预措施对心血管病长期结局有效。联合使用多种干预措施进行心血管病预防的研究较少。

### 3.1 生活方式干预

#### 3.1.1 戒烟

在中国慢性病前瞻性队列研究中，2/3 的中国男性有吸烟史，与较早的队列数据相比，男性中归因于吸烟造成的死亡风险在 15 年间增长了约一倍<sup>[22]</sup>。因此应当实施更加严格的控烟措施，降低心血管病发生和死亡的风险<sup>[23]</sup>。

Lin 等<sup>[24]</sup>综述了 2004-2011 年间 18 项评估公共场所和工作场所禁烟措施效果的生态学研究结果。发现在西方人群中，禁烟法令颁布 1-3 年后。平均减少 13% 的急性心梗住院率和死亡率，RR 值及其 95% 置信区间（Confidence Interval, CI）

为 0.87 (0.84-0.91)，以急性心梗住院为结局，RR 值及其 95% CI 为 0.89 (0.85-0.93)。Meta 回归分析显示人群吸烟率降低越多，心梗的发生率越低。Lee<sup>[25]</sup>等更新了既往研究证据，发现与未实施禁烟令的地区相比，禁烟对急性心梗住院的影响，RR 值及其 95% CI 为 0.80 (0.68-0.95)。

除了生态学研究之外，Tanaka 等<sup>[26]</sup>在日本人群中进行 3 年的工作场所禁烟干预，发现干预组比对照组的戒烟率高 2.7% (12.1%/9.4%)，调整了年龄、性别等因素后，干预组和对照组戒烟者比例的 RR 值及其 95% CI 为 1.38 (1.05-1.18)，每增加一个戒烟者需要干预 36.3 名吸烟者，花费 70,080 日元。Kondo 等<sup>[27]</sup>在日本人群前瞻性队列研究随访 7.5 年的结果也发现戒烟和发生心血管病事件的相对危险度有剂量反应关系，戒烟 4 年以上与一直吸烟的人群相比，发生心血管病事件的 RR 值及其 95% CI 为 0.34 (0.17-0.62)。除了严重吸烟者以外，戒烟时间越长，对卒中的保护作用越明显。戒烟后相对危险度达到吸烟者相对危险度 1/2 的时间平均需要 3.08 (1.32-7.16) 年<sup>[28]</sup>。

在公共场所禁烟减少人群的总体暴露水平或者对高危人群进行戒烟干预降低个体的暴露水平，对预防心血管病事件有效。

### 3.1.2 控制体重

Chen 等<sup>[29]</sup>对 2008 年以前东亚和南亚地区 20 个前瞻性队列 100 万名研究对象的数据进行汇总分析，报告了 BMI 与心血管病死亡、冠心病死亡和卒中死亡的关系。在东亚人群中，与 BMI 22.5-24.9 组相比，BMI 越高的人群心血管病死亡风险越高，BMI 27.5 以上发生出血性卒中死亡的风险更高。

控制体重对长期心血管病事件的系统综述和 Meta-分析发现，在有冠心病病史、患有糖尿病或者心血管病高危人群中，主动控制体重是心血管病的保护因素：RR 值及其 95% CI 为 0.67 (0.56-0.80)；非主动控制体重引起的体重自然下降是心血管病发病和死亡的危险因素：RR 值及其 95% CI 为 1.62 (1.26-2.08)<sup>[30]</sup>。

降低体重对心血管病事件的长期效应需要更多的研究证据支持。

### 3.1.3 减盐

2009-2011 年，全国 20 个省的调查数据显示，中国人群平均每天摄入食盐 9.1 g，钠 5.4 g，高于指南建议的食盐摄入量 (6g/天)。<sup>[31]</sup>

Aburto 等<sup>[32]</sup>综合 5 个随机对照实验研究的证据表明减少钠摄入对冠心病、脑卒中和心血管病的死亡率和发病率没有显著的保护作用；但 14 个队列研究的证据表明增加钠摄入，脑卒中发病和死亡的风险升高，RR 值及其 95% CI 为 1.24 (1.08-1.43)。此外，Horn 等<sup>[33]</sup>发现适度减少食盐摄入大于 4 周，收缩压和舒张压就会显著减少：在高血压病人中收缩压/舒张压的改变值为：-5.39/-2.82mmHg；

在正常血压人群中收缩压/舒张压的改变值为：-2.42/-1.00mmHg。

食盐摄入量多会增加心血管病的发病风险，减少食盐摄入可以降低血压水平，但是其影响心血管病长期结局的效应不易观察，需要进一步的研究验证。

## 3.2 代谢因素干预

### 3.2.1 降压

高血压是我国最常见的慢性病和最主要的心血管病危险因素。Ettehad 等<sup>[34]</sup>综合 1996-2015 年的研究证据发现，收缩压每下降 10 mmHg，主要心血管病事件减少 20%，RR 值及其 95% CI 为 0.80 (0.77-0.83)。其中冠心病减少 17%，卒中减少 27%。在平均收缩压较高、平均舒张压较低或者基线时有某些共患病的人群里也有相似的效果。但是降压对糖尿病病人主要心血管病事件的保护作用较低：无糖尿病的人群中收缩压减少 10 mmHg，主要心血管病事件减少 25%；糖尿病病人中收缩压减少 10 mmHg，主要心血管病事件减少 12%。SPRINT 研究组<sup>[35]</sup>对血压高于 130mmHg、心血管病风险升高且没有糖尿病的美国人群进行强化降压的随机对照实验研究，比较将血压控制目标设定为 120mmHg 以下或 140mmHg 以下，心血管病事件的发生率。随访第 1 年，强化降压组平均收缩压比标准组低 14.8 (121.4/136.2) mmHg；随访 3.26 年，每年心血管病事件发生率在强化降压组比标准组显著降低 (1.65%/2.19%)，HR 值及其 95% CI 为 0.75 (0.64-0.89)。进一步将降压药的用药范围扩大到心血管病中危人群（有或无高血压）中，Lonn<sup>[36]</sup>对 1.3 万名研究对象平均随访 5.6 年的结果发现，利用坎地沙坦和利尿剂在心血管病中危人群中进行降压治疗，对主要心血管病事件的保护作用不显著。

基于以上研究证据，对高血压患者进行降压治疗预防心血管病事件的长期效果好，且研究结果在不同亚组人群中稳定。有共患疾病会影响降压治疗预防心血管病事件的效果。强化降压的效果优于标准治疗。在心血管病中危人群（有或无高血压）中进行降压药治疗，对心血管病的保护作用不显著。

### 3.2.2 降脂

通过控制血脂异常预防心血管病已经成为各国指南的共识：推荐根据心血管病总体风险评估和危险分层的情况进行调脂治疗。<sup>[8, 10, 37]</sup>《2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会心血管病风险评估指南》<sup>10</sup>放弃了血脂治疗的目标值，推荐使用高强度（降低 50% 的低密度脂蛋白胆固醇浓度）和中等强度的他汀（降低 30%-50% 的低密度脂蛋白胆固醇浓度）预防心血管病事件。《2016 年欧洲心血管病临床预防指南》<sup>[8]</sup>推荐二级预防和极高危人群低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C）降低到目标值 70 mg/dL，基线血脂 70-135 mg/dL

的人群降低 50% 的 LDC-C 水平。根据《中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）》<sup>[37]</sup>的推荐，心血管病总体发病高危的人群 LDL-C 控制的目标值为 100 mg/dL。

他汀对心血管病一级预防的长期效果研究证据多来自于西方人群中的随机对照试验研究。使用他汀在短期内可以降低 LDL-C 水平，LDL 每降低 1 mmol/L，缺血性心脏病在第 1 年可以减少 11%，前 2 年减少 24%，3-5 年减少 33%，6 年以后减少 36%<sup>[38]</sup>。综合 19 项在心血管病一级预防人群中的随机对照试验研究证据发现，使用他汀可以减少 14% 的全死因死亡，RR 值及其 95% CI 为 0.86 (0.80-0.93)；减少 31% 的心血管病死亡，RR 值及其 95% CI 为 0.69 (0.54-0.88)；减少 30% 的心血管病事件，RR 值及其 95% CI 为 0.70 (0.63-0.78)<sup>[39]</sup>。将降脂药的用药范围扩大到心血管病中危人群中，Yusuf 等<sup>[40]</sup>对 1.3 万名研究对象平均随访 5.6 年发现，即使在心血管病发病风险为中危的人群中使用瑞舒伐他汀调脂，对主要心血管病事件也有保护作用。

在中国人群中应用阿托伐他汀的随机对照试验研究主要来自于心血管病二级预防人群，多数研究的样本量较少，观察时间短，研究结局为血脂水平等替代指标<sup>[41]</sup>。他汀在中国人群心血管病一级预防中的长期效果未知。

## 4 结论

各国指南均推荐筛查及干预心血管病高危人群。改变筛查纳入人群的条件，使用适合目标人群的风险评估工具，在筛查效果相似的条件选择筛查人数少的策略进行筛查，并通过有效的干预措施降低高危人群行为和代谢危险因素的水平，可以预防心血管病的发病和死亡。目前有大量的研究证据证明针对单一危险因素进行心血管病高危人群干预对心血管病的预防有效。他汀在中国人群心血管病一级预防的长期效果证据不足。综合生活方式干预和多种药物治疗在中国人群中的研究不足。

## 参考文献

- [1] Naghavi M, Abajobir A A, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017; 390(10100): 1151-210.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2016 [J]. *中国循环杂志*, 2017; 32(6): 521-30.
- [3] Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease [J]. *Stroke*, 2015; 46(5): e121-2.
- [4] Wu Z, Yao C, Zhao D, et al. Sino-MONICA project: a collaborative study on trends and determinants in cardiovascular diseases in China, Part i: morbidity and mortality monitoring [J]. *Circulation*, 2001; 103(3): 462-8.
- [5] 刘明波, 王文, 周脉耕. 2004-2011 年中国 35 岁以上人群缺血性心脏病死亡趋势与特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014; 48(6): 502-6.
- [6] Wong N D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014; 11(5): 276-89.
- [7] Sacco R L, Roth G A, Reddy K S, et al. The Heart of 25 by 25: Achieving the Goal of Reducing Global and Regional Premature Deaths From Cardiovascular Diseases and Stroke: A Modeling Study From the American Heart Association and World Heart Federation [J]. *Circulation*, 2016; 133(23): e674-90.
- [8] Piepoli M F, Hoes A W, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. *Eur Heart J*, 2016; 37(29): 2315-81.
- [9] World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk [M]. Geneva, 2007.
- [10] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014; 129(25 Suppl 2): S1-45.
- [11] 中国医师协会心血管内科医师分会, 《中华内科杂志》编辑委员会. 心血管疾病一级预防中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2010; 49 (2): 174-85.
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011; 39(1): 3-19.
- [13] Selvarajah S, Haniff J, Kaur G, et al. Identification of effective screening strategies for cardiovascular disease prevention in a developing country: using cardiovascular risk-estimation and risk-reduction tools for policy recommendations [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013; 13: 10.



- [14] Chamnan P, Simmons R K, Khaw K T, Wareham N J, Griffin S J. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study [J]. *BMJ*, 2010; 340: c1693.
- [15] Lawson K D, Fenwick E A, Pell A C, Pell J P. Comparison of mass and targeted screening strategies for cardiovascular risk: simulation of the effectiveness, cost-effectiveness and coverage using a cross-sectional survey of 3921 people [J]. *Heart*, 2010; 96(3): 208-12.
- [16] Baker J, Mitchell R, Lawson K, Pell J. Ethnic differences in the cost-effectiveness of targeted and mass screening for high cardiovascular risk in the UK: cross-sectional study [J]. *Heart*, 2013; 99(23): 1766-71.
- [17] Pandya A, Weinstein M C, Salomon J A, Cutler D, Gaziano T A. Who needs laboratories and who needs statins?: comparative and cost-effectiveness analyses of non-laboratory-based, laboratory-based, and staged primary cardiovascular disease screening guidelines [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014; 7(1): 25-32.
- [18] Liu J, Hong Y, D'Agostino R B, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study [J]. *JAMA*, 2004; 291(21): 2591-9.
- [19] Wu Y, Liu X, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults [J]. *Circulation*, 2006; 114(21): 2217-25.
- [20] Chien K L, Su T C, Hsu H C, et al. Constructing the prediction model for the risk of stroke in a Chinese population: report from a cohort study in Taiwan [J]. *Stroke*, 2010; 41(9): 1858-64.
- [21] 吴兆苏, 姚崇华, 赵冬, 等. 11 省市队列人群心血管病发病前瞻性研究 II. 个体危险因素聚集与心血管病发病的关系 [J]. *中华心血管病杂志*, 2001; 29(4): 246-50.
- [22] Chen Z, Peto R, Zhou M, et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies [J]. *Lancet*, 2015; 386(10002): 1447-56.
- [23] Li S, Ma C, Xi B. Tobacco control in China: still a long way to go [J]. *Lancet*, 2016; 387(10026): 1375-6.
- [24] Lin H, Wang H, Wu W, Lang L, Wang Q, Tian L. The effects of smoke-free legislation on acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2013; 13: 529.
- [25] Lee P N, Fry J S, Forey B A. A review of the evidence on smoking bans and incidence of heart disease [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014; 70(1): 7-23.
- [26] Tanaka H, Yamato H, Tanaka T, et al. Effectiveness of a Low-Intensity Intra-Worksite Intervention on Smoking Cessation in Japanese Employees: A Three-Year Intervention Trial [J]. *J Occup Health*, 2006; 48:175-82.
- [27] Kondo T, Osugi S, Shimokata K, et al. Smoking and Smoking Cessation in Relation to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in 25,464 Healthy Male Japanese Workers [J]. *Circ J*, 2011; 75(12): 2885-92.
- [28] Lee P N, Fry J S, Thornton A J. Estimating the decline in excess risk of cerebrovascular disease following quitting smoking--a systematic review based on the negative exponential model [J]. *Regul*

Toxicol Pharmacol, 2014; 68(1): 85-95.

[29] Chen Y, Copeland W K, Vedanthan R, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium [J]. BMJ, 2013; 347: f5446.

[30] Pack Q R, Rodriguez-Escudero J P, Thomas R J, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Mayo Clin Proc, 2014; 89(10): 1368-77.

[31] Hipgrave D B, Chang S, Li X, Wu Y. Salt and Sodium Intake in China [J]. JAMA, 2016; 315(7): 703-5.

[32] Aburto N J, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio F P, Meerpohl J J. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses [J]. BMJ, 2013; 346: f1326.

[33] Van Horn L. Dietary Sodium and Blood Pressure: How Low Should We Go? [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015; 58(1): 61-8.

[34] Etehad D, Emdin C A, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2016; 387(10022): 957-67.

[35] Wright J T, Williamson J D, Whelton, P K, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [J]. N Engl J Med, 2015; 373(22): 2103-16.

[36] Lonn E, Bosch J, Lypez-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease [J]. N Engl J Med, 2016; 374(21): 2009-20.

[37] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 陆国平, 赵冬, 李建军. 中国成人血脂异常防治指南 (2016年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016; 31(10): 937-53.

[38] Law M R, Wald N J, Rudnicka A R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2003; 326(7404): 1423.

[39] Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne T L. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [J]. JAMA, 2016; 316(19): 2008-24.

[40] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease [J]. N Engl J Med, 2016; 374(21): 2021-31.

[41] Ye Y C, Zhao X L, Zhang S Y. Use of atorvastatin in lipid disorders and cardiovascular disease in chinese patients [J]. Chin Med J, 2015; 128(2): 259-66.

## 致 谢

值此学位论文完成之际，在北医两年多的硕士研究生学习和工作即将落下帷幕。在此期间，有为我传道受业解惑的良师，有与我朝夕相处的同学，有默默支持我的家人和朋友。借此机会，我想对我的导师高培老师，教授我知识的所有老师，和我并肩奋斗的小伙伴们以及我的家人表达最诚挚的感谢！

首先，感谢我的导师高培老师。高老师带领我走进心血管病流行病学研究的殿堂，并为我点亮了前行路上的一盏盏指路明灯。每周进行文献阅读和总结，指点数据分析理论和方法，追踪学术热点前沿，两年的学习中，高老师给予我的引导、点播、支持和鼓励，是我不断努力提升自我的动力。在科研工作中，高老师清晰的研究思路、丰富的科研阅历不断激励我前行。在学习和生活中，高老师都鼓励我们大胆交流，每一次讨论，无论问题是简单还是复杂，高老师都耐心跟我们探讨，使我们能进一步将学习过的知识联系起来，融会贯通。生活上，老师关注每位同学的未来发展规划，并全力支持和支持帮助。老师做人做事的方式潜移默化中使我们终生受益。

感谢唐迅老师在课题研究过程中的悉心指导和帮助，唐老师对国内外慢性病流行病学研究的博闻强识和对工作的敬业精神让我深感钦佩。感谢唐老师在论文写作方面的无私帮助。

感谢胡永华老师、陈大方老师、吴涛老师、邝心颖老师在开题时给予的宝贵意见，感谢詹思延老师、孙凤老师、吕筠老师以及北京大学医学部的各位老师传授我知识。

感谢我的生活导师王燕玲老师在我七年的学习生活中给予我的无私关怀。

感谢宁波市鄞州区疾病预防控制中心的林鸿波主任、沈鹏主任、孙烨祥科长和其他工作人员为“中国鄞州电子健康档案研究”的开展做出的贡献，也帮助我的硕士课题更好地开展。感谢胡永华老师和参与“北方农村前瞻性队列研究”前期工作的各位师兄师姐。

感谢课题组的同学们在学习和生活中给我提供的帮助支持和陪伴。感谢张牡丹、陈奕在鄞州区疾病预防控制中心为完成现场工作协同合作。感谢鲁可在开题报告会中帮助我记录专家的宝贵意见。感谢各位同窗好友的帮助和陪伴。

感谢我的好友高雅静、刘佳兴和赵丽君和我能在开心时一起玩耍，不开心时也一起玩耍。一起吃食堂睡宿舍走小花园的七年时光让我们无所不谈，感谢你们用言行鼓励和督促我不被同龄人抛弃。

感谢我的家人愿意在任何时候接纳完美或者不完美的我，感谢父母将我养育成人，感谢弟弟向前和弟妹王静承担照顾妈妈的责任，让我在求学路上更加安心。感谢男朋

友王达开五年多来对我的理解和支持。

感谢胡永华老师、詹思延老师、陈大方老师和王媛老师百忙之中参加本论文的评阅和答辩，感谢各位老师提出的宝贵意见。

## 北京大学学位论文原创性声明和使用授权说明

### 原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品或成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本声明的法律结果由本人承担。

论文作者签名：                    日期：        年    月    日

### 学位论文使用授权说明

（必须装订在提交学校图书馆的印刷本）

本人完全了解北京大学关于收集、保存、使用学位论文的规定，即：

- 按照学校要求提交学位论文的印刷本和电子版本；
- 学校有权保存学位论文的印刷本和电子版，并提供目录检索与阅览服务，在校园网上提供服务；
- 学校可以采用影印、缩印、数字化或其它复制手段保存论文；
- 因某种特殊原因需要延迟发布学位论文电子版，授权学校 ☐ 一年 / ☐ 两年 / ☐ 三年以后，在校园网上全文发布。

（保密论文在解密后遵守此规定）

论文作者签名：                    导师签名：

日期：        年    月    日

## 个人简历、在学期间发表的学术论文与研究成果

### 个人简历

#### 一 基本情况

姓名：司亚琴      出生日期：1991 年 11 月 26 日      民族：汉族  
性别：女      籍贯：山西省泽州县      政治面貌：中共党员

#### 二 教育背景

2011 年 09 月考入北京大学公共卫生学院预防医学专业，2016 年 07 月本科毕业并获得医学学士学位。

2013 年 09 月在国家发展研究院学习经济学专业，2016 年 07 月获得经济学第二学士学位

2016 年 09 月考入北京大学公共卫生学院，攻读流行病与卫生统计学硕士。

#### 三 获奖情况

2016-2017 年度      北京大学研究生二等奖学金  
2017-2018 年度      北京大学研究生二等奖学金

#### 四 科研项目

2016 年 3 月至今      中国鄞州电子健康档案研究  
2016 年 7 月-2018 年 2 月      中国房山北方农村前瞻性队列研究

### 在学期间发表的学术论文与研究成果

#### 在学期间发表的学术论文

1. 司亚琴,唐迅,张牡丹,等.北方农村人群心血管病一级预防筛查策略的评价[J].[已被北京大学学报(医学版)录用,中文核心期刊]
2. Lin H, Zhang D, Shen P, Xu Z, Si Y, Tang X, Gao P. Abstract P166: Multimorbidity and Risk of Mortality in China: Results From the Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou (CHERRY) Study. Circulation 2017;135:AP166-AP.
3. Lin H, Tang X, Shen P, Zhang D, Wu J, Zhang J, Lu P, Si Y, Gao P. Using big data to improve cardiovascular care and outcomes in China: a protocol for the CHinese Electronic health Records Research in Yinzhou (CHERRY) Study. BMJ open 2018; 8:e019698.