

· 研究进展 ·

# 基于超大人群众列的心脑血管疾病的病因 研究进展:国家自然科学基金重大 项目阶段性研究成果综述

吕筠<sup>1\*</sup> 吴曼<sup>1</sup> 郭彧<sup>2</sup> 邬堂春<sup>3</sup> 胡志斌<sup>4</sup>  
余灿清<sup>1</sup> 李立明<sup>1\*</sup>

(1. 北京大学 公共卫生学院, 北京 100191; 2. 中国医学科学院, 北京 100730;  
3. 华中科技大学 公共卫生学院, 武汉 430030; 4. 南京医科大学 公共卫生学院, 南京 211166)

**[摘要]** 缺血性心脏病和缺血性脑卒中已经成为威胁我国人群健康的重要的动脉粥样硬化性心血管疾病。环境和遗传因素如何影响这两种疾病仍不完全清楚,且已有的证据多来自西方发达国家人群,并不完全适用于中国人群。重大项目《环境与遗传因素及其交互作用对冠心病和缺血性脑卒中影响的超大型队列研究》以《中国慢性病前瞻性研究》超大型人群队列为基础,目前已经在生物学、行为、环境等暴露因素与疾病的关联研究上取得了重大突破,为制定我国缺血性心血管疾病的防治对策、更新相关疾病防治指南、更有效地识别高危人群提供了中国人群高质量的病因学证据。

**[关键词]** 缺血性心脏病;缺血性脑卒中;环境;遗传;中国慢性病前瞻性研究;队列研究;重大项目

慢性非传染性疾病是当前全球人群健康最主要的威胁。据 WHO 统计,2015 年我国人群因慢性病导致的死亡约占总死亡人数的 88.7%,其中心血管疾病死亡居于首位,约占 42.6%<sup>[1]</sup>。心血管疾病以脑卒中和缺血性心脏病(Ischemic Heart Disease, IHD)为代表,分别占总心血管疾病死亡的 49.7%和 37.8%<sup>[1]</sup>。近 20 年来,中国人群按年龄标化的脑血管病死亡率下降 20.9%,IHD 增加 2.6%;尽管如此,由于中国人口老龄化等因素的影响,心血管疾病死亡的绝对数字仍在快速上升,其中脑血管病死亡人数增加了 47.7%,IHD 增加了 90.9%<sup>[2]</sup>。

IHD 和缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS)均属于动脉粥样硬化性心血管疾病,在病因和致病机制上兼有共性和特殊性。环境和遗传因素如何影响这类疾病仍不完全清楚,且已有的证据多来自西方发达国家人群,并不完全适用于中国人群。在我国

人口老龄化、城市化和全球化的背景下,针对这类疾病开展研究,获取中国人群本土化的病因学证据,符合国家重大需求,具有重要的公共卫生学意义。为此,国家自然科学基金委员会于 2013 年立项并资助支持重大项目“环境与遗传因素及其交互作用对冠心病和缺血性脑卒中影响的超大型队列研究”,由北京大学公共卫生学院李立明教授牵头,北京大学、华中科技大学、南京医科大学和中国医学科学院四家单位联合攻关,以《中国慢性病前瞻性研究》(China Kadoorie Biobank, CKB)超大型人群队列为基础,分析生物学、行为、心理、环境等暴露因素与 IHD 和 IS 的关联,为制定我国缺血性心血管疾病的防治对策、更新相关疾病防治指南、更有效地识别高危人群提供中国人群本土化高质量的病因学证据。

CKB 项目是北京大学、中国医学科学院与英国

收稿日期:2019-02-21;修回日期:2019-03-15

\* 通信作者, Email:lmlee@bjmu.edu.cn;lvjun@bjmu.edu.cn

牛津大学合作建立和维持的自然人群前瞻性队列研究, 2004—2008年在我国5个城市(山东省青岛市、黑龙江省哈尔滨市、海南省海口市、江苏省苏州市、广西省柳州市)和5个农村(四川省彭州市、甘肃省天水市、河南省辉县市、浙江省桐乡市、湖南省浏阳市)地区开展基线调查, 纳入有完整调查数据的512 891名30~79岁成年人。基线调查后即启动长期的随访监测工作, 通过整合的死亡监测、常规发病监测、迁移失访监测, 并匹配全民医疗保险数据库, 全面获取50余万队列成员长期发生的各种结局事件<sup>[3, 4]</sup>。该项目是中国目前最大规模的自然人群队列, 也是国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项中我国大型自然人群队列的示范研究, 其生物样本库的存储量全球领先。

该重大项目基于CKB已经取得了重要研究进展, 累积发表基金号标注的中英文论文147篇, 其中英文论文112篇, 累积影响因子903(基金号第一标注的中英文论文56篇, 其中英文论文31篇, 累积影响因子310), 连续在《新英格兰医学杂志》(*The New England Journal of Medicine*, *NEJM*)、《柳叶刀》(*The Lancet*)、《美国医学会杂志》(*Journal of the American Medical Association*, *JAMA*)、《英国医学杂志》(*British Medical Journal*, *BMJ*)等国际重要医学杂志上发表研究成果, 在国内外产生重大影响。

## 1 遗传和生物学因素

高血压和糖尿病是已知的心血管疾病危险因素, 但是它们对中国人群中心血管疾病的发病和死亡到底有多大影响, 仍缺乏本土的高质量人群研究证据。本项目利用CKB 50余万成人随访约9年的数据分析了血压水平与心血管疾病发病和死亡之间的关联<sup>[5]</sup>。研究发现, 收缩压和舒张压与重大血管疾病发病风险之间呈连续的正关联。收缩压每增加10 mmHg, 重大血管疾病、IHD和IS发病风险分别增加36%、31%和30%; 舒张压每增加5 mmHg, 以上疾病发病风险分别增加32%、25%和27%; 而且在40~49岁的低年龄组人群中, 血压升高的相对危害更明显。据研究估计, 未得到控制的高血压导致的心血管疾病死亡约占所有心血管疾病死亡的1/3, 相当于每年75例死亡<sup>[6]</sup>。研究提示, 及早预防和控制高血压的发生发展对减少我国心血管疾病发

病和死亡有重大积极影响。

近些年, 中国人群糖尿病患病率急剧上升, 但与西方国家相比, 糖尿病的诊断和控制情况均较差。本项目研究发现, 糖尿病是我国心血管疾病发病和死亡的重要危险因素, 造成了严重的疾病负担。与没有糖尿病的人相比, 基线自报患有糖尿病的个体死于心血管疾病的风险增加107%, 急性冠心病事件和IS的发生风险分别增加144%和68%<sup>[7]</sup>。据此估计, 2010年约有50万的心血管疾病死亡归因于糖尿病。糖尿病患者共存的其他心血管危险因素越多, 如高血压、超重或肥胖、吸烟和低体力活动, 发生IS或急性冠心病事件的风险越高, 有 $\geq 3$ 个危险因素的个体的风险约是没有共存危险因素的个体的3倍。此外, 在尚未诊断糖尿病的个体中, 随机血糖水平越高, 心血管疾病发生风险也越高。随机血糖每升高1 mmol/L, 心血管疾病死亡风险增加11%, 急性冠心病事件和IS的发生风险分别增加10%和8%<sup>[8]</sup>。

血脂水平也与心血管疾病关系密切。既往研究发现高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与心血管疾病呈负关联, 一些治疗手段试图通过提高HDL-C浓度来降低心血管疾病风险。其中一种方式是通过药理学手段阻断或抑制胆固醇酯转运蛋白(CETP), 可以显著升高血液中HDL-C水平。本项目利用CKB15万余名研究对象的数据分析了可影响CETP活性的多个基因位点变异与心血管疾病发病的关联<sup>[9]</sup>。研究发现, 有CETP基因位点变异的个体虽然HDL-C水平更高, 但低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平并不低, 随访9.2年发现变异个体发生急性冠心病事件、心肌梗死和IS的风险与无此变异的个体并无差别。这些基因变异对动脉粥样硬化斑块的形成和颈动脉内膜厚度也无影响。本研究阐明, 通过阻断CETP活性, 单独升高HDL-C, 而不同时降低LDL-C, 并不能有效降低心血管疾病的发病风险, 为药物研发路径提供了重要的科学依据。

## 2 生活方式因素

本项目将CKB 21万男性队列人群的前瞻性数据, 与1991年中国前瞻性吸烟研究(CPSS)的22万男性人群进行比较, 分析烟草危害的时间变化趋势, 相关结果发表在*Lancet*上<sup>[10]</sup>。对相隔15年的两个

队列对比发现,CKB人群中吸烟导致的心血管疾病死亡超额风险为24%,是15年前CPSS人群的2倍;IHD和IS超额死亡风险为38%和41%,分别是15年前的1.5和3.7倍。吸烟导致的人群归因危险度百分比也较15年前有所增加,CKB和CPSS人群中分别有13%和8%的心血管疾病死亡、19%和16%的IHD死亡、19%和7%的IS死亡归因于吸烟。开始吸烟年龄越早、每日吸烟支数越多,死于IHD或IS的风险越高;而主动戒烟超过10年者,未发现额外增加的死亡风险。对于CKB的女性人群,1930到1960年代出生人群的吸烟率从10%下降到1%。虽然女性吸烟率远低于男性,但超额死亡风险更高,相比不吸烟者,女性吸烟者的总心血管疾病死亡风险增加44%,IHD死亡风险增加74%。

新鲜水果摄入不足是心血管疾病的一个重要危险因素,而大多数研究证据来自西方国家,中国的可靠证据极少。本项目分析了中国成人摄入新鲜水果与心血管疾病的关联,相关成果发表在*NEJM*上<sup>[11]</sup>。研究发现,CKB人群新鲜水果摄入严重不足,每天都摄入新鲜水果的调查对象仅有18.0%。相比很少吃新鲜水果的人,每天都吃新鲜水果者的心血管死亡风险降低40%,急性冠心病事件和IS的发病风险分别降低34%和25%。每天增加100克的新鲜水果摄入则可以使前述疾病风险分别降低37%、30%和20%。CKB人群中16%的心血管疾病死亡可归因于水果摄入不足(<4天/周),如果中国人群可以普遍养成每天摄入新鲜水果的习惯,那么每年大约可以避免56万的心血管死亡<sup>[11]</sup>。若以上因果关联成立,中国人群增加新鲜水果摄入带来的潜在健康收益将是巨大的。

蛋类是膳食胆固醇摄入的重要来源,还富含优质蛋白质、维生素和卵磷脂等其他对健康有益的营养成份,而膳食胆固醇摄入是否会影响心血管健康尚无定论。本项目发现了中国成人蛋类摄入对心血管疾病的发病和死亡存在保护作用<sup>[12]</sup>。研究人群蛋类摄入普遍不足,仅13.1%的研究对象报告每天摄入蛋类。随访8.9年的结果发现,与很少摄入蛋类者相比,每天摄入蛋类人群发生心血管疾病的风险降低11%,IHD和IS分别降低12%和10%。中国营养学会发布的膳食指南建议成人每天平均摄入蛋类40~50g(约0.8~1个),本研究提示中国成人按照膳食指南的推荐量适当摄入蛋类可能会起到预

防心血管疾病的作用。

本项目还关注了中国人群吃辣食和饮茶习惯对心血管疾病的影响。辣食中具有对心血管健康有益的生物活性成份辣椒素。本项目研究发现,常吃辣食者(6~7天/周)死于IHD的风险较不常吃者降低了22%,而对脑血管疾病死亡未见保护作用,相关研究结果发表在*BMJ*上<sup>[13]</sup>。茶叶中含有丰富的多酚类物质,尤其是黄酮类,这些生物活性成份可能具有预防或延缓动脉粥样硬化的作用。本项目研究发现,与从不饮茶者相比,每日饮茶者的IHD和急性冠心病事件发病风险分别降低8%和10%<sup>[14]</sup>。

与国外发达国家以休闲活动为主的模式不同,我国人群职业相关体力活动占总体力活动的比例很高(男性为77.6%,女性为59.8%),而休闲相关活动占比很低(男女性均为3.1%)<sup>[15]</sup>。关于中国人群这样的体力活动模式对心血管疾病风险的影响如何,现有的研究证据还非常有限。本项目研究发现,总体力活动水平越高,发生心血管病疾病的风险越低,体力活动水平每增加4 MET-h/d(相当于每天快走1小时),急性冠心病事件和IS的发生风险降低9%和5%,心血管疾病死亡风险下降12%<sup>[16]</sup>。职业相关和非职业相关体力活动与各心血管结局的关联与总体力活动相似,但当职业相关体力活动强度高时(>20MET-h/d),其对出血性脑卒中的保护作用减弱。

个体的健康状况是各种生活方式综合作用的结果。本项目对健康生活方式组合与心血管疾病发生风险的关联进行了探究。研究将健康生活方式定义为:不吸烟或已戒烟,每日适量饮酒,积极的身体活动,富含蔬菜和水果而少红肉的饮食,BMI控制在18.5~23.9 kg/m<sup>2</sup>,腰臀比控制在男性<0.90、女性<0.85。研究显示,个体同时拥有的健康生活方式因素的数量越多,急性冠心病事件、IHD和IS的发病风险越低<sup>[17]</sup>。与各项生活方式均不健康者相比,如果一个人能坚持以上至少4项健康生活方式,发生急性冠心病事件、IHD和IS的风险要分别降低58%、43%和39%。意味着如果我们的人群都能坚持上述健康的生活方式,在不到10年的时间里,可以预防2/3的急性冠心病事件、2/5的IHD和2/5的IS的发生。随着队列人群随访时间的延长,预期可以观察到更大比例的预防收益。

### 3 环境因素

随着社会的不断发展,出现了使用不同种类能源做饭和取暖的方式,如用电、用气、中央供暖等(清洁燃料类)和用煤、木柴、木炭、作物废弃物等(固体燃料类)。据估计,我国仍有4.5亿居民使用固体燃料,尤其以农村地区使用率较高。固体燃料在室内燃烧会产生大量空气污染物,对居民健康可能造成不利影响。然而目前还缺乏可靠的流行病学证据支持固体燃料使用与心血管疾病死亡之间的关联,缺少可持续和经济上切实可行的预防措施的科学证据。本项目纳入我国使用固体燃料较为普遍的5个农村地区的27万余名成年人,基线调查时分别有66%和60%的调查对象经常做饭和取暖,其中分别有84%和90%的人使用固体燃料做饭和取暖。经长达7.2年的随访,发现与使用清洁燃料的个体相比,经常使用固体燃料做饭和取暖的个体,心血管疾病死亡风险分别升高了20%和29%;使用固体燃料做饭和取暖的时间越长,死亡风险率越高。同时,此研究为控制室内空气污染可能带来的收益提供了新证据。从固体燃料转用清洁燃料做饭的个体,其死于心血管疾病的风险较长期使用固体燃料做饭者降低17%;转用清洁燃料取暖者则降低43%;若使用固体燃料做饭时,炉灶有良好的通风设施则能使心血管疾病死亡风险降低11%。这是目前为止全球规模最大的分析室内空气污染暴露对心血管疾病影响的前瞻性队列研究,研究成果发表在JAMA上<sup>[18]</sup>。本研究不仅进一步证实了固体燃料使用可严重危害健康,更重要的是提出了减少这些健康危害的预防措施。尽管使用清洁能源类燃料是理想的对策,由于社会经济条件的限制而暂时不能改变燃料种类的家庭,采用经济有效的炉灶通风设施也将明显减少心血管疾病死亡风险。

### 4 总结及展望

目前,本项目已经在遗传和生物学因素、生活方式因素和环境因素与心血管疾病的关联研究上取得了重大突破。随着CKB队列随访时间的延长,它将成为获取我国本土化、高质量病因学证据的重要来源,成为制定或更新重大慢性病防治策略和疾病指南的基础。尤其在大数据时代,基于CKB这样的

超大规模人群队列,是将生物医学科研成果应用于疾病精准预测、预防、诊治的必要途径,是预防医学、基础医学和临床医学研究的核心能力支撑,未来医学科技创新的重要基础平台,也是转化医学的重要组成部分。CKB项目也一直秉持开放的态度,积极与其他研究机构合作,进行数据共享;本重大项目即是多家研究机构联合攻关,已经合作取得多项重要成果。高质量的队列数据和开放共享将带来大量的研究机遇,产出更多有意义的成果,为推动人群健康作出贡献。

**致谢** 本文工作得到国家自然科学基金(项目批准号:81390540)资助。

### 参 考 文 献

- [1] Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000—2015. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [2] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告2016. 北京: 中国大百科全书出版社, 2017.
- [3] Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up. *International Journal of Epidemiology*, 2011, 40(6): 1652—1666.
- [4] Chen Z, Lee L, Chen J, et al. Cohort Profile: the kadoorie study of chronic disease in China (Kscdc). *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34(6): 1243—1249.
- [5] Lacey B, Lewington S, Clarke R, et al. Age-specific association between blood pressure and vascular and non-vascular chronic diseases in 0.5 million adults in China: a prospective cohort study. *Lancet Global Health*, 2018, 6(6): e641—e649.
- [6] Lewington S, Lacey B, Clarke R, et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China. *JAMA Internal Medicine*, 2016, 176(4): 524—532.
- [7] Bragg F, Li L, Yang L, et al. Risks and population burden of cardiovascular diseases associated with diabetes in China: A prospective study of 0.5 million adults. *PLoS Medicine*, 2016, 13(7): e1002026.
- [8] Bragg F, Li L, Bennett D, et al. Association of random plasma glucose levels with the risk for cardiovascular disease among Chinese adults without known diabetes. *JAMA Cardiology*, 2016, 1(7): 813—823.

- [9] Millwood IY, Bennett DA, Holmes MV, et al. Association of CETP gene variants with risk for vascular and nonvascular diseases among Chinese adults. *JAMA Cardiology*, 2018, 3(1): 34–43.
- [10] 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. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1447–1456.
- [11] Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374(14): 1332–1343.
- [12] Qin C, Lye J, Guo Y, et al. Associations of egg consumption with cardiovascular disease in a cohort study of 0.5 million Chinese adults. *Heart*, 2018, 104(21): 1756–1763.
- [13] Lyu J, Qi L, Yu C, et al. Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ-British Medical Journal*, 2015, 351: h3942.
- [14] Li X, Yu CQ, Guo Y, et al. Tea consumption and risk of ischaemic heart disease. *Heart*, 2017, 103(10): 783–789.
- [15] 樊萌语, 吕筠, 郭彧, 等. 10个项目地区成人体力活动和休闲静坐时间特征差异的分析. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(8): 779–785.
- [16] Bennett DA, Du HD, Clarke R, et al. Association of physical activity with risk of major cardiovascular diseases in Chinese men and women. *JAMA Cardiology*, 2017, 2(12): 1349–1358.
- [17] Lyu J, Yu CQ, Guo Y, et al. Adherence to healthy lifestyle and cardiovascular diseases in the Chinese population. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 69(9): 1116–1125.
- [18] Yu K, Qiu GK, Chan KH, et al. Association of solid fuel use with risk of cardiovascular and all-cause mortality in rural China. *JAMA*, 2018, 319(13): 1351–1361.

### Chinese cohort study of the etiology of atherosclerotic cardiovascular diseases: findings from a Major Program of the National Natural Science Foundation of China

Lyu Jun<sup>1</sup> Wu Man<sup>1</sup> Guo Yu<sup>2</sup> Wu Tangchun<sup>3</sup> Hu Zhibin<sup>4</sup> Yu Canqing<sup>1</sup> Li Liming<sup>1</sup>

(1. School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191;

2. Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730;

3. School of Public Health, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030;

4. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166)

**Abstract** Ischemic heart disease and ischemic stroke are posing major burdens to population health in China. The effects of environmental and genetic factors on ischemic heart disease and ischemic stroke are not fully understood. Most of the existing evidence comes from the Western population, which is not equally applicable to Chinese people. We conducted a major program “A prospective Chinese cohort study of environments and genes and their interactions in the etiology of coronary heart disease and ischemic stroke” based on the China Kadoorie Biobank, a large prospective Chinese cohort. The findings of the program provide high-quality etiological evidence of ischemic heart disease and ischemic stroke, which could support the development and revision of disease prevention and treatment guidelines in China.

**Key words** ischemic heart disease; ischemic stroke; environmental factor; genetic factor; China Kadoorie Biobank; cohort study; Major Program