

• 论著 •

估计的脉搏波传导速度判断心血管风险与预后的可行性与实践

张丽杰¹ 周喆² 张建宁² 丘雨旻² 刘张弛² 徐诗岳² 王妍² 陶军²

(1. 珠海市妇幼保健院, 广东 珠海 519000; 2. 中山大学附属第一医院高血压血管病科, 广东 广州 518100)

【摘要】目的 评估估计的脉搏波传导速度(ePWV)预测心血管风险与预后的可行性及其临床应用。**方法** 分析了1999—2018年美国国家健康和营养调查数据,通过收集心血管危险因素与弗雷明汉风险评分(FRS)计算,分别使用全因死亡和心血管死亡事件作为结局指标进行Cox分析,以判断ePWV是否与临床预后独立相关。此外,使用Harrell's C统计量以判断ePWV能否为心血管风险因素或FRS模型提供额外的预后预测价值。**结果** ePWV与临床结局之间的关系独立于心血管风险因素(全因死亡风险:HR = 1.33, 95% CI 1.21 ~ 1.50; 心血管死亡风险:HR = 1.51, 95% CI 1.30 ~ 1.78)和FRS模型(全因死亡风险:HR = 1.22, 95% CI 1.12 ~ 1.32; 心血管死亡风险:HR = 1.32, 95% CI 1.10 ~ 1.59)。在预测价值方面,添加ePWV后预测模型的Harrell's C统计量高于仅使用心血管风险因素或FRS的模型($P < 0.05$)。**结论** ePWV可以作为一种无创、便捷、实用评价心血管风险与预后的临床参数。

【关键词】 估计的脉搏波传导速度; 心血管危险因素; 弗雷明汉风险评分; 临床结局

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.015

Feasibility and Practice of Assessing Cardiovascular Risk and Prognosis Through Estimated Pulse Wave Velocity

ZHANG Lijie¹, ZHOU Zhe², ZHANG Jianning², QIU Yumin², LIU Zhangchi², XU Shiyue², WANG Yan², TAO Jun²

(1. Zhuhai Center for Maternal and Child Health Care, Zhuhai 519000, Guangdong, China; 2. Department of Hypertension and Vascular Disease, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 518100, Guangdong, China)

【Abstract】 Objective Assessing the feasibility of estimated pulse wave velocity (ePWV) in predicting cardiovascular risk and prognosis, and its clinical applications. **Methods** Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999—2018) were analyzed. Cardiovascular risk factors were assessed, and the Framingham risk score (FRS) was calculated. Cox proportional hazards models were used with all-cause mortality and cardiovascular mortality as outcomes. Harrell's C-statistic was employed to evaluate the additional predictive value of ePWV. **Results** The association between ePWV and outcomes remained significant after adjusting for cardiovascular risk factors (HR = 1.33, 95% CI 1.21 ~ 1.50 for all-cause mortality, HR = 1.51, 95% CI 1.30 ~ 1.78 for cardiovascular mortality) and FRS (HR = 1.22, 95% CI 1.12 ~ 1.32 for all-cause mortality, HR = 1.32, 95% CI 1.10 ~ 1.59 for cardiovascular mortality). The model incorporating ePWV showed a higher Harrell's C-statistic compared to models with FRS or cardiovascular risk factors ($P < 0.05$). **Conclusion** ePWV could serve as a non-invasive, convenient and practical clinical parameter for assessing cardiovascular risk and prognosis.

【Keywords】 Estimated pulse wave velocity; Cardiovascular risk factor; Framingham risk score; Clinical outcome

动脉硬化是人体衰老的突出表现,估计的脉搏波传导速度(estimated pulse wave velocity, ePWV)是动脉硬化的新型测量指标^[1],与心血管事件^[2-3]、全因死亡率^[2,4]密切相关。但ePWV与不良临床结局之间的关系是否独立于心血管危险因素或传统心血管风险评估模型仍存在争议。考虑到心血管风险评估模型的广泛应用和ePWV评估的临床价值,有必要进一步评估ePWV是否为临床预后提供了额外的信息。与此同时,越来越多证据表明脉搏波传导速度(pulse wave

velocity, PWV)与不良临床结局之间的关系受多种危险因素影响,但ePWV的相关证据仍然不足。为此,本研究利用美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库,探究ePWV与全因死亡率及心血管死亡率之间的关联是否独立于心血管危险因素或传统心血管风险评估模型弗雷明汉风险评分(Framingham risk score, FRS)。本研究旨在评估ePWV是否可以作为预测心血管风险与预后工具的可行性及其临床

基金项目:国家自然科学基金(82400512)

通信作者:陶军, E-mail: taojungz123@163.com; 王妍, E-mail: wangy68@mail.sysu.edu.cn

应用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究分析了 1999—2018 年 NHANES 数据。最初有 62 089 例参与者,排除未成年人($n=9\,749$)、血压记录缺失($n=2\,665$)、有恶性肿瘤史($n=4\,631$)、生化检查数据缺失($n=25\,237$)、以及缺少医疗或行为信息($n=851$)者后,共有 18 956 例参与者被纳入最终分析范围。在进行 FRS 分析时,考虑到 FRS 模型的适用范围,进一步排除了年龄 <30 岁和 ≥ 75 岁,或既往已经发生了心血管事件的 6 074 例参与者。

1.2 协变量评估

本研究分析中进行调整的协变量包括:年龄、性别、种族(墨西哥裔、非西班牙裔黑色人种、非西班牙裔白色人种、西班牙裔和其他族裔)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、吸烟状况、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、体重指数、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、高血压[定义为 $SBP \geq 140$ mmHg($1\text{ mm Hg}=0.133\,3\text{ kPa}$)、 $DBP \geq 90$ mmHg、使用抗高血压药或自述有高血压病史]、糖尿病(定义为自述有糖尿病病史)、血脂异常(定义为总胆固醇 ≥ 6.2 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 >4.1 mmol/L、甘油三酯 >13.5 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇 <1.0 mmol/L 或使用降血脂药^[5])。

1.3 ePWV 的计算

所有参与者均测量了 3 次血压并计算得到平均 SBP 和 DBP 以进行后续研究和 ePWV 计算。

按照既往文献报道,本研究使用平均血压(mean blood pressure, MBP)和年龄计算 ePWV^[1],其中 $MBP = DBP + 0.4 \times (SBP - DBP)$ 。

对于没有主要心血管危险因素的个体, $ePWV = 4.62 - 0.13 \times \text{年龄} + 0.001\,8 \times \text{年龄}^2 + 0.000\,6 \times \text{年龄} \times MBP + 0.028\,4 \times MBP$ 。

对于有主要心血管危险因素的个体, $ePWV = 9.58 - 0.40 \times \text{年龄} + 4.56 \times 0.001 \times \text{年龄}^2 - 2.62 \times 0.000\,01 \times \text{年龄}^2 \times MBP + 3.17 \times 0.001 \times \text{年龄} \times MBP - 1.83 \times 0.01 \times MBP$ 。

主要心血管危险因素包括高血压、当前吸烟者、血脂异常和糖尿病。此外,已确诊心血管疾病的参与者也被视为合并有主要心血管危险因素。

1.4 终点和随访

主要终点定义为全因死亡,次要终点定义为心血管死亡,随访时间截至 2019 年 12 月 31 日。

1.5 统计分析

根据 NHANES 网站的建议进行加权统计分析。基线特征描述中连续变量表示为均值 \pm 标准误,分类变量表示为未加权计数(加权百分比,%)。将全因死亡或心血管死亡作为结局变量,应用 Cox 回归模型计算 ePWV 与结局变量之间的 HR 和 95% CI,并分别调整心血管危险因素或 FRS。为了研究 ePWV 能否为心血管危险因素或 FRS 模型增加显著的预后信息,在上述模型的基础上额外加入 ePWV,并使用 Harrell's C 统计量评估模型间的区分度。所有统计检验均以双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学显著性。统计分析使用 R 软件(R 4.2.1)进行。

2 研究结果

2.1 基线特征

本研究总共纳入了 18 956 例参与者进行危险因素相关分析,平均年龄为(45.95 ± 0.21)岁,同时有 12 882 例参与者被纳入 FRS 相关分析,平均年龄为(48.38 ± 0.17)岁。研究人群的基线特征见表 1。

表 1 研究人群基线特征

变量	危险因素分析人群	FRS 模型分析人群
年龄/岁	45.95 ± 0.21	48.38 ± 0.17
女性/[$n(\%)$]	9 531 (50.28)	6 597 (51.21)
种族/[$n(\%)$]		
墨西哥裔	3 495 (18.44)	2 447 (18.99)
非西班牙裔黑色人种	3 913 (20.64)	2 654 (20.60)
非西班牙裔白色人种	8 007 (42.24)	5 216 (40.49)
西班牙裔	1 700 (8.97)	1 198 (9.30)
其他族裔	1 841 (9.71)	1 299 (10.08)
体重指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	28.67 ± 0.09	29.03 ± 0.10
SBP/mmHg	121.04 ± 0.21	121.34 ± 0.21
DBP/mmHg	70.74 ± 0.19	72.42 ± 0.16
MBP/mmHg	90.86 ± 0.14	91.99 ± 0.15

续表

变量	危险因素分析人群	FRS 模型分析人群
ePWV/($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	7.95 ± 0.02	7.98 ± 0.02
总胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.02 ± 0.11	5.17 ± 0.13
低密度脂蛋白胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.03 ± 0.02	3.12 ± 0.01
高密度脂蛋白胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.39 ± 0.05	1.41 ± 0.06
甘油三酯/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.36 ± 0.01	1.39 ± 0.01
尿酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	324.26 ± 0.85	322.00 ± 1.04
eGFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)	95.96 ± 0.30	94.46 ± 0.28
吸烟/[$n(\%)$]	4 068(21.46)	2 762(21.44)
高血压/[$n(\%)$]	7 673(40.48)	5 194(40.32)
糖尿病/[$n(\%)$]	3 356(17.70)	2 200(17.08)
血脂异常/[$n(\%)$]	8 528(44.99)	5 750(44.64)

2.2 ePWV 与死亡率的关联

经过中位随访时间为 9.25 年的随访,危险因素相关分析人群中共发生了 2 429 例全因死亡和 791 例心血管死亡。FRS 相关分析人群中共发生了 1 084 例全因死亡和 274 例心血管死亡。Cox 回归分析发现 ePWV 与全因死亡率和心血管死亡率之间存在显著关联,在调整危险因素或 FRS 后结果仍具有统计学显著差异(表 2)。

2.3 预测分析

通过 Harrell's C 统计量进一步探究增加 ePWV 是否会增加心血管危险因素或 FRS 模型的预测价值,

结果显示无论是全因死亡还是心血管死亡,在两种模型中额外加入 ePWV 后 Harrell's C 指数均有提高(表 3)。

表 2 ePWV 与临床结局的关系

模型	全因死亡(HR,95% CI)	心血管死亡(HR,95% CI)
模型 1	1.69(1.65~1.73)	1.83(1.77~1.89)
模型 2	1.33(1.21~1.50)	1.51(1.30~1.78)
模型 3	1.22(1.12~1.32)	1.32(1.10~1.59)

注:模型 1 未调整协变量,模型 2 调整了年龄、性别、种族、体重指数、MBP、吸烟、血脂异常、尿酸、糖尿病和 eGFR,模型 3 调整了 FRS。

表 3 加入 ePWV 后心血管危险因素及 FRS 的 Harrell's C 指数变化

临床模型	Harrell's C 指数			
	全因死亡(HR,95% CI)		心血管死亡(HR,95% CI)	
是否加入 ePWV	否	是	否	是
模型 1	0.856 4(0.844 8~0.868 0)	0.858 1(0.846 7~0.869 4) [#]	0.898 9(0.883 9~0.913 9)	0.900 4(0.885 5~0.915 3) [#]
模型 2	0.743 2(0.720 7~0.765 7)	0.745 3(0.722 2~0.768 3) [#]	0.798 7(0.762 3~0.835 1)	0.803 2(0.765 6~0.840 7)

注:模型 1 调整了年龄、性别、种族、体重指数、MBP、吸烟、血脂异常、尿酸、糖尿病和 eGFR,模型 2 调整了 FRS; [#]表示 $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究发现,ePWV 与不良临床结局的关联独立于心血管危险因素及传统心血管风险评估模型(FRS)。此外,与单独使用 FRS 相比,在 FRS 模型的基础上额外增加 ePWV 能更加准确地反映患者的临床预后,表明 ePWV 是一种有价值的风险评估参数。

过去几十年来,人们对动脉硬化与临床预后之间的关系产生了浓厚的兴趣。作为动脉硬化的重要表现和主要测量手段,PWV 增加与不良临床预后密切相关^[24]。如今,颈-股动脉 PWV 和肱-踝动脉 PWV 是使用最广泛的 PWV 指标^[6]。然而,测量这些指标需要专业的设备,这限制了它们的普及。鉴于它们在心血管风险管理中的应用价值,迫切需要简化 PWV 的测量方法。

作为血管老化的主要特征,动脉硬化是多种心血管危险因素导致的后果,主要归因于衰老和高血压。因此,考虑到年龄、血压及其相互作用,外国学者^[1]首先提出了 ePWV 可作为 PWV 的替代指标用于评估动脉硬化状态。与实测的 PWV 相比,ePWV 更易获取,并且在预测临床结局方面没有显著差异^[7]。先前的研究^[7]也表明,ePWV 与颈-股动脉 PWV 和肱-踝动脉 PWV 具有良好的一致性,对临床结局的预测能力并无显著差异。进一步的研究发现,ePWV 与新发高血压的发生密切相关^[8],与心血管事件^[23]、全因死亡率^[4-5]以及特定原因的死亡率^[5]也有关。然而,关于 ePWV 与不良临床结局之间的关联是否独立于心血管危险因素或传统心血管风险评估模型仍存在争议。先前针对此问题的研究或是排除了心血管疾病人

群^[3,5],或是仅在心血管风险升高^[2,4]或已发展为心血管疾病^[9]的人群中进行。因此,尚不清楚它们的结论是否可以推广到一般人群。考虑到心血管风险评估模型的广泛应用和 ePWV 评估的潜在益处,有必要进一步评估 ePWV 是否可提供额外的预后信息。此外现在还有研究认识到,PWV 与临床结局之间的关系受多种危险因素影响,包括性别^[10]、种族^[11]、肥胖^[12]等,而在 ePWV 方面的相关证据仍不足。本研究所取得的成果在一定程度上填补了这一领域的空白。

然而本研究仍存在一些不足。(1)在当前研究中,ePWV 是用诊室血压计算的。考虑到诊室外血压与器官损伤的关联优于诊室血压^[13],未来还需要研究不同血压测量方法计算的 ePWV 之间的差异。(2)由于研究人群限制,尚不清楚 FRS 以外的心血管风险评估模型(如 SCORE^[14]和 China-PAR^[15])是否会对 ePWV 与临床结局之间的关系造成影响。(3)血压测量值的影响因素较多,一次诊室血压测量所获得的 ePWV 可能无法全面评估心血管事件风险。

4 结论

综上所述,本研究表明 ePWV 能预测全因死亡率、心血管死亡率,且独立于临床心血管危险因素和传统心血管风险评估模型。增加 ePWV 的模型在预测全因死亡和心血管死亡风险时优于仅使用心血管危险因素或传统心血管风险评估模型。

参 考 文 献

- [1] Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (19): 2338-2350.
- [2] Laugesen E, Olesen KKW, Peters CD, et al. Estimated pulse wave velocity is associated with all-cause mortality during 8.5 years follow-up in patients undergoing elective coronary angiography [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11 (10): e025173.
- [3] Jae SY, Heffernan KS, Kurl S, et al. Association between estimated pulse wave velocity and the risk of stroke in middle-aged men [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16 (5): 551-555.
- [4] Liu C, Pan H, Kong F, et al. Association of arterial stiffness with all-cause and cause-specific mortality in the diabetic population: a national cohort study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1145914.
- [5] Vishram-Nielsen JKK, Laurent S, Nilsson PM, et al. Does estimated pulse wave velocity add prognostic information?: MORGAM prospective cohort project [J]. *Hypertension*, 2020, 75 (6): 1420-1428.
- [6] Heffernan KS, Jae SY, Loprinzi PD, et al. Association between estimated pulse wave velocity and mortality in U. S. adults [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (15): 1862-1864.
- [7] Greve SV, Blicher MK, Kruger R, et al. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity [J]. *J Hypertens*, 2016, 34 (7): 1279-1289.
- [8] Chen H, Wu W, Fang W, et al. Does an increase in estimated pulse wave velocity increase the incidence of hypertension? [J]. *J Hypertens*, 2021, 39 (12): 2388-2394.
- [9] Hsu PC, Lee WH, Tsai WC, et al. Comparison between estimated and brachial-ankle pulse wave velocity for cardiovascular and overall mortality prediction [J]. *J Clin Hypertens*, 2021, 23 (1): 106-113.
- [10] Lu Y, Pechlaner R, Cai J, et al. Trajectories of age-related arterial stiffness in Chinese men and women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (8): 870-880.
- [11] Schutte AE, Kruger R, Gafane-Matemane LF, et al. Ethnicity and arterial stiffness [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (5): 1044-1054.
- [12] Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17 (4 suppl 2): S109-S111.
- [13] Schwartz JE, Muntner P, Kronish IM, et al. Reliability of office, home, and ambulatory blood pressure measurements and correlation with left ventricular mass [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (25): 2911-2922.
- [14] Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (39): 2999-3058.
- [15] 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): 1430-1440.

收稿日期: 2024-09-24