

· 论著 ·

【编者按】《血脂异常基层诊疗指南(2019年)》指出,动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)占我国居民疾病死亡原因构成的40%以上,居于首位;血脂异常为ASCVD发生发展中最主要的致病性危险因素,有效控制血脂异常对我国ASCVD防控工作具有重要意义。三酰甘油累积暴露(cumTG)不仅考虑了三酰甘油(TG)水平还考虑了TG暴露时间,与单次测量的TG水平相比可更好地反映TG对脑血管的长期影响。李继华等通过对2715例新发脑梗死患者进行随访发现,随着cumTG升高,新发脑梗死患者5年再发脑梗死发生风险升高,cumTG升高是再发脑梗死的独立危险因素,提示新发脑梗死患者应针对TG进行药物治疗及长期调控,以降低再发脑梗死发生风险。敬请关注!

三酰甘油累积暴露与再发脑梗死关系的5年随访研究

李继华¹, 杨娜², 李壬子², 皇甫春梅², 侯晓强², 孟艳²

【摘要】背景 三酰甘油(TG)对脑梗死的影响尚存在争议,而单次测量的TG水平不足以反映其对脑血管的长期影响。目的 探讨三酰甘油累积暴露(cumTG)与再发脑梗死的关系。方法 选取2008—2009年于开滦总医院神经内科住院并分别于2010、2011、2012年完成3次门诊复查TG水平的新发脑梗死患者2715例,根据cumTG的五分位数分为第一组(<3.60 mmol/L, n=544)、第二组(3.60~4.80 mmol/L, n=545)、第三组(4.81~6.14 mmol/L, n=542)、第四组(6.15~8.72 mmol/L, n=541)、第五组(>8.72 mmol/L, n=543)。比较5组患者一般资料,2010、2011、2012年血压、空腹血糖、血脂指标,随访期间再发脑梗死发生情况;基线TG、cumTG与再发脑梗死的关系分析采用多元COX比例风险回归分析,并采用拟合优度检验判断基线TG、cumTG回归方程的拟合情况。结果 (1)5组患者年龄、男性比例、吸烟率、饮酒率、体质指数、肥胖发生率及高脂血症、高血压、糖尿病病史比较,差异有统计学意义($P<0.05$);5组患者中口服降脂药物者所占比例及心肌梗死、心房颤动、恶性肿瘤病史比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)5组患者2010、2011、2012年收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、TG、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)5组患者平均随访(5.0 ± 0.5)年,第一组、第二组、第三组、第四组、第五组患者再发脑梗死发生率分别为1.83/1000人年、2.58/1000人年、3.00/1000人年、3.45/1000人年、3.83/1000人年($P<0.05$)。(4)多元Cox比例风险回归分析结果显示,基线TG第三、四、五五分位数患者再发脑梗死的HR分别为1.29、1.38、1.39($P<0.05$),cumTG第二、三、四、五五分位数患者再发脑梗死的HR分别为1.36、1.39、1.44、1.73($P<0.05$);拟合优度检验结果显示,基线TG、cumTG回归方程的决定系数(R^2)分别为477.31、484.87。结论 随着cumTG升高,新发脑梗死患者5年再发脑梗死发生风险升高,cumTG升高是再发脑梗死的独立危险因素,且与基线TG相比,cumTG与再发脑梗死的相关性较高。

【关键词】 脑梗死;复发;三酰甘油类;预测;暴露

【中图分类号】 R 743.33 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.005

李继华, 杨娜, 李壬子, 等. 三酰甘油累积暴露与再发脑梗死关系的5年随访研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 17-23. [www.syxnf.net]

LI J H, YANG N, LI R Z, et al. Relationship between cumulative exposure of triacylglycerol and recurrent cerebral infarction: a five-year follow-up study[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(6): 17-23.

Relationship between Cumulative Exposure of Triacylglycerol and Recurrent Cerebral Infarction: a Five-year Follow-up Study LI Jihua¹, YANG Na², LI Renzi², HUANGFU Chunmei², HOU Xiaoqiang², MENG Yan²

1. Department of Neurosurgery, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

2. Department of Neurology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding author: YANG Na, E-mail: yn0198@163.com

【Abstract】 **Background** Impact of triacylglycerol (TG) on cerebral infarction is still controversial, whereas single measurement of TG is insufficient of reflecting its long-term influence on blood vessel of brain. **Objective** To investigate the relationship between cumulative exposure of TG (cumTG) and recurrent cerebral infarction. **Methods** From 2008 to 2009, a

1.063000 河北省唐山市, 开滦总医院神经外科 2.063000 河北省唐山市, 开滦总医院神经内科

通信作者: 杨娜, E-mail: yn0198@163.com

total of 2, 715 patients with new cerebral infarction were selected in the Department of Neurology, Kailuan General Hospital, all of them completed 3 times of outpatient reexamination for TG at 2010, 2011 and 2012, and they were divided into P1 group (with cumTG less than 3.60 mmol/L, $n=544$), P2 group (with cumTG from 3.60 to 4.80 mmol/L, $n=545$), P3 group (with cumTG from 4.81 to 6.14 mmol/L, $n=542$), P4 group (with cumTG from 6.15 to 8.72 mmol/L, $n=541$) and P5 group (with cumTG over 8.72 mmol/L, $n=543$) according to the quintile of cumTG. General information, blood pressure, FBG and blood lipid parameters at 2010, 2011 and 2012, incidence of recurrent cerebral infarction during follow-up were compared in the five groups; multivariate Cox proportional hazard regression analysis was used to analyze the correlations of baseline TG, cumTG with recurrent cerebral infarction, and chi-square goodness of fit test was used to evaluate the fitting situation of the regression equation of baseline TG and cumTG, respectively. **Results** (1) There was statistically significant difference of age, male ratio, smoking rate, drinking rate, BMI, incidence of obesity, medical history of hyperlipidaemia, hypertension and diabetes in the five groups, respectively ($P<0.05$), while no statistically significant difference of proportion of patient taking oral lipid-lowering drugs, medical history of myocardial infarction, atrial fibrillation or malignant tumor was found in the five groups ($P>0.05$). (2) There was statistically significant difference of SBP, DBP, FBG, TC, TG, LDL-C and HDL-C in the five groups at 2010, 2011 and 2012, respectively ($P<0.05$). (3) The mean follow-up time was (5.0 ± 0.5) years, incidence of recurrent cerebral infarction was 1.83‰ man-year, 2.58‰ man-year, 3.00‰ man-year, 3.45‰ man-year, 3.83‰ man-year in P1 group, P2 group, P3 group, P4 group and P5 group, respectively ($P<0.05$). (4) Multivariate Cox proportional hazard regression analysis results showed that, HR of recurrent cerebral infarction was 1.29, 1.38 and 1.39 in patients with the third, fourth and fifth quintile of baseline TG ($P<0.05$), HR of recurrent cerebral infarction was 1.36, 1.39, 1.44 and 1.73 in patients with the second, third, fourth and fifth quintile of cumTG ($P<0.05$); chi-square goodness of fit test results showed that, R^2 of the regression equation of baseline TG and cumTG was 477.31 and 484.87, respectively. **Conclusion** The five-year risk of recurrent cerebral infarction increases as cumTG elevates in patients with new cerebral infarction, elevation of cumTG is the independent risk factor of recurrent cerebral infarction, moreover cumTG is more significantly correlated with recurrent cerebral infarction compared with baseline TG.

【Key words】 Brain infarction; Recurrence; Triglycerides; Forecasting; Exposure

脑梗死的发生与高脂血症密切相关^[1-3], 目前研究认为, 低密度脂蛋白、非高密度脂蛋白对脑梗死均具有一定预测价值^[3-7], 但三酰甘油(TG)对脑梗死的影响尚存在争议^[8-15]; MILIONIS等^[16]研究表明, 高三酰甘油血症是脑梗死的独立危险因素, 但BOWMAN等^[12]研究结果显示高三酰甘油血症与脑梗死无关。TG水平易受年龄、饮食、环境、经济条件等因素影响, 因此单次测量的TG水平不足以反映其对脑血管的长期影响。累积暴露指暴露剂量与暴露时间乘积, 主要用于分析长期暴露因素对靶器官的影响^[17-19], NAVAR-BOGGAN等^[20]研究认为, 高脂血症累积暴露会增加冠心病发病风险。三酰甘油累积暴露(cumTG)不仅考虑了TG水平还考虑了TG暴露时间, 但目前国内外关于cumTG与再发脑梗死的关系研究报道较少。本研究为前瞻性队列研究, 旨在探讨cumTG与再发脑梗死的关系, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2008—2009年于开滦总医院神经内科住院并分别于2010、2011、2012年完成3次门诊复查TG水平的新发脑梗死患者2 715例, 均符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[21]中的脑梗死诊断标准。排除标准:(1)伴有认知障碍等而不能配合完成研究者;(2)不同意参加本研究或未签署知情同意书者;(3)有脑

卒中病史者;(4)2010、2011、2012年中任何1次门诊复查TG水平结果缺失者。根据cumTG的五分位数将所有患者分为第一组(<3.60 mmol/L, $n=544$)、第二组(3.60~4.80 mmol/L, $n=545$)、第三组(4.81~6.14 mmol/L, $n=542$)、第四组(6.15~8.72 mmol/L, $n=541$)、第五组(>8.72 mmol/L, $n=543$)。本研究经开滦总医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者对本研究知情同意。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 由经过统一培训的医护人员采取面对面方式收集所有患者一般资料, 包括年龄、性别、吸烟及饮酒情况、身高、体质量、肥胖情况、口服降脂药物情况、既往史等, 并计算体质指数。体质指数介于25.0~39.9 kg/m²定义为肥胖; 吸烟指平均每天至少吸1支烟并持续至少1年以上; 饮酒指平均每天至少饮白酒(酒精浓度 $>50\%$)100 ml并持续至少1年以上; 既往史包括心肌梗死、高脂血症、高血压、糖尿病、心房颤动、恶性肿瘤等, 均需由二级甲等及以上医院诊断(恶性肿瘤需有病理学诊断)。

1.2.2 2010、2011、2012年血压、空腹血糖、血脂指标 采用经校正的汞柱式血压计测量所有患者右侧肱动脉血压, 测量前患者需保持安静卧位15 min, 以柯氏音第1音为收缩压, 柯氏音第5音为舒张压, 连续测量3次取平均值, 两次测量时间间隔1~2 min; 采用日立自

动化分析仪 7600 检测所有患者空腹血糖及血脂指标 (包括总胆固醇、TG、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇), 需抽取患者晨起 (空腹至少 8 h) 肘静脉血 5 ml, 取血清进行检测, 其中空腹血糖试剂盒由中生北控生物科技股份有限公司提供, 总胆固醇、TG、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇试剂盒由上海名典生物工程有限公司提供, 均由专业检验师严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 cumTG 计算公式 $cumTG = \{ (TG_{2010} + TG_{2011}) / 2 \times Time_{2011-2010} \} + \{ (TG_{2011} + TG_{2012}) / 2 \times Time_{2012-2011} \}$, 其中 TG_{2010} 、 TG_{2011} 、 TG_{2012} 分别为 2010、2011、2012 年所测 TG 水平, $Time_{2011-2010}$ 、 $Time_{2012-2011}$ 分别为 2011 与 2010 年、2012 与 2011 年两次 TG 测量间隔时间^[22]。

1.4 随访 以完成 2012 年门诊复查为随访起点, 以再发脑梗死为终点事件 (发生 2 次及以上梗死者以第一次再发为准), 由经过统一培训的医护人员进行门诊随访及电话随访, 并及时查阅患者疾病诊断记录, 随访截止时间为 2017-12-31。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用单因素方差分析; 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验; 基线 TG、cumTG 与再发脑梗死的关系分析采用多元 Cox 比例风险回归分析, 并采用拟合优度检验判断基

线 TG、cumTG 回归方程的拟合情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 5 组患者年龄、男性比例、吸烟率、饮酒率、体质指数、肥胖发生率及高脂血症、高血压、糖尿病病史比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 5 组患者中口服降脂药物者所占比例及心肌梗死、心房颤动、恶性肿瘤病史比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

2.2 血压、空腹血糖、血脂指标 5 组患者 2010、2011、2012 年收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、TG、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 再发脑梗死情况 5 组患者随访 3.5~5.8 年, 平均随访 (5.0 ± 0.5) 年; 第一组、第二组、第三组、第四组、第五组患者分别出现再发脑梗死 5、7、8、9、10 例, 再发脑梗死发生率分别为 1.83/1 000 人年、2.58/1 000 人年、3.00/1 000 人年、3.45/1 000 人年、3.83/1 000 人年, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 44.86$, $P < 0.01$)。

2.4 TG 与再发脑梗死的关系 以再发脑梗死为因变量, 以基线 TG 五分位数、cumTG 五分位数、年龄、性别、吸烟、饮酒、体质指数及高脂血症、高血压、糖尿病病史为自变量 (变量赋值见表 3) 进行多元 Cox 比例风险回归分析, 以基线 TG 第一五分位数为参照并校正

表 1 5 组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the five groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [n (%)]	吸烟 [n (%)]	饮酒 [n (%)]	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	肥胖 [n (%)]	口服降脂药物 [n (%)]
第一组	544	58.8 ± 12.2	293 (53.9)	159 (29.2)	189 (34.7)	23.33 ± 3.20	67 (12.3)	5 (0.9)
第二组	545	60.4 ± 12.3	322 (59.1)	168 (30.8)	193 (35.5)	24.36 ± 3.31	107 (19.6)	5 (0.9)
第三组	542	60.6 ± 11.9	336 (62.0)	171 (31.5)	195 (36.0)	25.20 ± 3.33	147 (27.1)	1 (0.2)
第四组	541	60.9 ± 11.7	342 (63.2)	193 (35.6)	210 (38.8)	25.88 ± 3.35	186 (34.4)	4 (0.7)
第五组	543	59.6 ± 10.9	366 (67.4)	220 (40.5)	254 (46.8)	26.52 ± 3.26	226 (41.6)	7 (1.3)
$\chi^2 (F)$ 值		2.60 ^a	23.21	20.26	22.64	79.10 ^a	148.37	7.03
P 值		0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.13
组别	心肌梗死病史 [n (%)]	高脂血症病史 [n (%)]	高血压病史 [n (%)]	糖尿病病史 [n (%)]	心房颤动病史 [n (%)]	恶性肿瘤病史 [n (%)]		
第一组	3 (0.6)	12 (2.2)	27 (5.0)	9 (1.6)	0	3 (0.6)		
第二组	2 (0.4)	22 (4.0)	44 (8.1)	11 (2.0)	0	1 (0.2)		
第三组	7 (1.3)	28 (5.2)	53 (9.8)	14 (2.6)	1 (0.2)	0		
第四组	7 (1.3)	39 (7.2)	74 (13.7)	16 (3.0)	2 (0.4)	2 (0.4)		
第五组	6 (1.1)	55 (10.1)	82 (15.1)	19 (3.5)	3 (0.6)	2 (0.4)		
$\chi^2 (F)$ 值	6.90	37.26	40.04	40.72	5.69	5.34		
P 值	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	0.22	0.25		

注: ^a 为 F 值

表2 5组患者2010、2011、2012年血压、空腹血糖、血脂指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of blood pressure, FBG and blood lipid parameters in the five groups at 2010, 2011 and 2012

组别	例数	收缩压 (mm Hg)			舒张压 (mm Hg)			空腹血糖 (mmol/L)		
		2010年	2011年	2012年	2010年	2011年	2012年	2010年	2011年	2012年
第一组	544	123 ± 19	124 ± 15	124 ± 16	79 ± 11	79 ± 12	81 ± 10	5.08 ± 1.19	5.38 ± 1.13	5.41 ± 1.34
第二组	545	127 ± 20	126 ± 15	129 ± 16	81 ± 11	81 ± 11	84 ± 10	5.27 ± 1.39	5.55 ± 1.46	5.53 ± 1.33
第三组	542	129 ± 19	130 ± 16	132 ± 17	83 ± 11	84 ± 11	86 ± 11	5.39 ± 1.53	5.58 ± 1.10	5.64 ± 1.30
第四组	541	130 ± 20	131 ± 16	133 ± 16	84 ± 11	84 ± 11	86 ± 11	5.48 ± 1.57	5.80 ± 1.54	6.14 ± 4.45
第五组	543	132 ± 20	133 ± 14	136 ± 15	85 ± 11	87 ± 10	88 ± 10	5.72 ± 1.82	6.05 ± 1.73	6.17 ± 2.70
F值		19.59	33.45	35.34	22.65	38.59	32.52	13.48	18.00	10.52
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	总胆固醇 (mmol/L)			TG (mmol/L)			低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)			高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)		
	2010年	2011年	2012年	2010年	2011年	2012年	2010年	2011年	2012年	2010年	2011年	2012年
第一组	4.62 ± 0.90	4.60 ± 0.87	4.78 ± 1.94	0.74 ± 0.23	0.71 ± 0.18	0.74 ± 0.24	2.10 ± 0.90	2.57 ± 0.60	2.09 ± 0.53	1.59 ± 0.39	1.70 ± 0.81	1.41 ± 0.37
第二组	4.84 ± 0.92	4.83 ± 0.83	4.93 ± 0.88	1.07 ± 0.33	1.03 ± 0.22	1.07 ± 0.36	2.28 ± 0.88	2.82 ± 0.58	2.26 ± 1.38	1.57 ± 0.38	1.58 ± 0.48	1.35 ± 0.44
第三组	4.98 ± 1.00	5.01 ± 0.90	5.09 ± 0.92	1.44 ± 0.47	1.41 ± 0.32	1.34 ± 0.45	2.37 ± 0.86	2.96 ± 0.63	2.36 ± 1.65	1.56 ± 0.39	1.52 ± 0.45	1.35 ± 0.46
第四组	5.00 ± 1.27	5.20 ± 0.89	5.26 ± 1.04	1.93 ± 0.74	1.94 ± 0.52	1.93 ± 0.78	2.40 ± 0.89	3.00 ± 0.63	2.34 ± 1.02	1.52 ± 0.39	1.48 ± 0.38	1.23 ± 0.48
第五组	5.16 ± 1.38	5.53 ± 1.46	5.36 ± 1.13	3.95 ± 2.71	4.27 ± 2.79	4.22 ± 2.22	2.32 ± 0.93	2.66 ± 0.71	2.11 ± 1.94	1.50 ± 0.41	1.37 ± 0.43	1.21 ± 0.52
F值	18.05	37.95	19.87	525.66	659.45	185.85	9.47	47.40	4.56	4.84	28.86	7.94
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 1 mm Hg=0.133 kPa; TG= 三酰甘油

相关因素后, 基线 TG 第三、四、五五分位数患者再发脑梗死的 HR 分别为 1.29、1.38、1.39 ($P<0.05$, 见表 4); 以 cumTG 第一五分位数为参照并校正相关因素后, cumTG 第二、三、四、五五分位数患者再发脑梗死的 HR 分别为 1.36、1.39、1.44、1.73 ($P<0.05$, 见表 5)。拟合优度检验结果显示, 基线 TG、cumTG 回归方程的决定系数 (R^2) 分别为 477.31、484.87。

2.5 敏感性分析 依次排除有高血压 ($n=280$)、糖尿病 ($n=69$) 病史及存在上述两种病史 ($n=349$)、口服降脂药物者 ($n=22$) 进行敏感性分析, 结果显示, cumTG 第二、三、四、五五分位数患者再发脑梗死的 HR 基本同前 ($P<0.05$, 见表 6)。

3 讨论

目前, 国内外关于 TG 与脑梗死之间的关系研究尚存在争议^[23], 而争议的焦点集中于空腹还是非空腹 TG 水平对脑梗死更具有预测价值。FREIBERG 等^[24]通过前瞻性研究证实非空腹 TG 水平增高是脑梗死的独立危险因素, SCHWARTZ 等^[25]研究证实空腹 TG 水平升高的急性冠脉综合征患者并发脑梗死的危险性增加, 但 SHAHAR 等^[13]研究认为, 空腹 TG 水平与脑梗死无关, 分析其原因可能与 SHAHAR 等^[13]的研究中入选的病例有 1/4 为腔隙性脑梗死、小血管病所致脑梗死且与动脉粥样硬化所致脑梗死机制存在差异等有关。本研

表3 变量赋值
Table 3 Variable assignment

变量	赋值
再发脑梗死	否 =0, 是 =1
基线 TG	第一五分位数 =1, 第二五分位数 =2, 第三五分位数 =3, 第四五分位数 =4, 第五五分位数 =5
cumTG	第一五分位数 =1, 第二五分位数 =2, 第三五分位数 =3, 第四五分位数 =4, 第五五分位数 =5
年龄	实测值
性别	女 =0, 男 =1
吸烟	否 =0, 是 =1
饮酒	否 =0, 是 =1
体质指数	实测值
高脂血症病史	无 =0, 有 =1
高血压病史	无 =0, 有 =1
糖尿病病史	无 =0, 有 =1

注: cumTG= 三酰甘油累积暴露

究通过对 2 715 例新发脑梗死患者随访 (5.0 ± 0.5) 年及多元 Cox 比例风险回归分析发现, 基线 TG 第三、四、五五分位数患者再发脑梗死的 HR 分别为 1.29、1.38、1.39, 证实空腹 TG 水平与再发脑梗死有关, 其中空腹 TG 水平 >1.11 mmol/L 者再发脑梗死发生风险升高。

NAVAR-BOGGAN 等^[20]经过一项长达 15 年的随访研究发现, 高脂血症累积暴露会增加冠心病发生风险;

表 4 基线 TG 与再发脑梗死关系的多元 Cox 比例风险回归分析

Table 4 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis on relationship between baseline TG and recurrent cerebral infarction

基线 TG	模型 1					模型 2				
	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
第一五分位数	-	-	-	-	1.00	-	-	-	-	1.00
第二五分位数	0.36	0.06	40.90	<0.01	1.41 (1.03, 1.79)	0.15	<0.01	1.62	0.20	1.18 (0.92, 1.52)
第三五分位数	0.54	0.07	55.04	<0.01	1.64 (1.22, 2.06)	0.36	0.06	40.89	<0.01	1.41 (1.11, 1.80)
第四五分位数	0.65	0.11	58.20	<0.01	1.88 (1.49, 2.37)	0.55	0.07	55.46	<0.01	1.66 (1.31, 2.09)
第五五分位数	0.75	0.13	65.70	<0.01	2.01 (1.41, 2.61)	0.61	0.11	56.35	<0.01	1.72 (1.36, 2.17)

基线 TG	模型 3					模型 4				
	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
第一五分位数	-	-	-	-	1.00	-	-	-	-	1.00
第二五分位数	0.09	<0.01	0.58	0.60	1.12 (0.87, 1.44)	0.08	0.001	0.69	0.40	1.07 (0.82, 1.38)
第三五分位数	0.26	0.03	25.82	0.02	1.30 (1.02, 1.66)	0.29	0.03	19.85	0.04	1.29 (1.00, 1.65)
第四五分位数	0.37	0.06	41.55	<0.01	1.46 (1.15, 1.85)	0.28	0.04	34.88	<0.01	1.38 (1.08, 1.78)
第五五分位数	0.37	0.06	41.00	<0.01	1.45 (1.14, 1.85)	0.28	0.04	35.20	<0.01	1.39 (1.08, 1.78)

注: 模型 2 校正了年龄、性别; 模型 3 在模型 2 基础上校正了吸烟、饮酒、体质指数; 模型 4 在模型 3 基础上校正了高脂血症、高血压、糖尿病病史

表 5 cumTG 与再发脑梗死关系的多元 Cox 比例风险回归分析

Table 5 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis on relationship between cumTG and recurrent cerebral infarction

cumTG	模型 1					模型 2				
	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
第一五分位数	-	-	-	-	1.00	-	-	-	-	1.00
第二五分位数	0.45	0.06	46.88	<0.01	1.59 (1.24, 2.04)	0.40	0.06	44.23	<0.01	1.48 (1.15, 1.89)
第三五分位数	0.54	0.07	53.04	<0.01	1.69 (1.32, 2.16)	0.45	0.06	46.88	<0.01	1.59 (1.24, 2.03)
第四五分位数	0.65	0.11	58.00	<0.01	1.87 (1.47, 2.39)	0.60	0.09	52.66	<0.01	1.77 (1.39, 2.26)
第五五分位数	0.79	0.18	85.22	<0.01	2.18 (1.72, 2.76)	0.83	0.22	96.37	<0.01	2.23 (1.76, 2.82)

cumTG	模型 3					模型 4					模型 5				
	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
第一五分位数	-	-	-	-	1.00	-	-	-	-	1.00	-	-	-	-	1.00
第二五分位数	0.36	0.05	40.89	<0.01	1.42 (1.11, 1.83)	0.28	0.04	34.88	<0.01	1.37 (1.06, 1.77)	0.28	0.04	34.00	<0.01	1.36 (1.05, 1.76)
第三五分位数	0.40	0.06	42.20	<0.01	1.47 (1.14, 1.89)	0.36	0.06	40.90	<0.01	1.40 (1.09, 1.81)	0.30	0.04	35.20	<0.01	1.39 (1.07, 1.79)
第四五分位数	0.44	0.06	46.00	<0.01	1.57 (1.23, 2.02)	0.40	0.06	42.20	<0.01	1.47 (1.14, 1.90)	0.37	0.05	41.21	<0.01	1.44 (1.10, 1.87)
第五五分位数	0.65	0.11	58.00	<0.01	1.89 (1.48, 2.42)	0.58	0.10	52.06	<0.01	1.82 (1.42, 2.34)	0.58	0.08	60.04	<0.01	1.73 (1.28, 2.32)

注: 模型 2 校正了年龄、性别; 模型 3 在模型 2 基础上校正了吸烟、饮酒、体质指数; 模型 4 在模型 3 基础上校正了高脂血症、高血压、糖尿病病史; 模型 5 在模型 4 基础上校正了基线 TG [HR=1.02, 95%CI (0.96, 1.09)]

WILHELM 等^[26] 研究认为, 长期暴露于升高的 TG 水平可能会改变血管内皮的新陈代谢并导致动脉粥样硬化发生风险升高。本研究结果显示, 第一组、第二组、第三组、第四组、第五组患者再发脑梗死发生率分别为 1.83/1 000 人年、2.58/1 000 人年、3.00/1 000 人年、3.45/1 000 人年、3.83/1 000 人年, 进一步行多元 Cox 比

例风险回归分析发现, cumTG 第二、三、四、五五分位数患者再发脑梗死的 HR 分别为 1.36、1.39、1.44、1.73, 且敏感性分析结果基本与多元 Cox 比例风险回归分析结果一致, 证实随着 cumTG 升高, 再发脑梗死发生风险升高, cumTG 升高是再发脑梗死的独立危险因素, 分析其原因主要与 cumTG 升高导致脑血管动脉粥样硬化等

表6 cumTG 与再发脑梗死关系的敏感性分析
Table 6 Sensitivity analysis on relationship between cumTG and recurrent cerebral infarction

cumTG	敏感性分析 1					敏感性分析 2				
	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
第一五分位数	-	-	-	-	1.00	-	-	-	-	1.00
第二五分位数	0.44	0.08	47.00	<0.01	1.53 (1.14, 2.04)	0.36	0.06	40.90	<0.01	1.40 (1.07, 1.83)
第三五分位数	0.46	0.08	47.32	<0.01	1.54 (1.15, 2.06)	0.40	0.06	42.20	<0.01	1.47 (1.12, 1.91)
第四五分位数	0.58	0.10	52.06	<0.01	1.66 (1.23, 2.25)	0.40	0.06	42.20	<0.01	1.47 (1.12, 1.94)
第五五分位数	0.74	0.16	83.06	<0.01	2.09 (1.49, 2.93)	0.52	0.10	50.06	<0.01	1.80 (1.32, 2.44)

cumTG	敏感性分析 3					敏感性分析 4				
	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
第一五分位数	-	-	-	-	1.00	-	-	-	-	1.00
第二五分位数	0.48	0.09	47.36	<0.01	1.58(1.17, 2.14)	0.37	0.05	41.21	<0.01	1.45 (1.13, 1.94)
第三五分位数	0.52	0.10	50.06	<0.01	1.61(1.19, 2.18)	0.41	0.05	45.22	<0.01	1.52 (1.16, 1.99)
第四五分位数	0.60	0.11	52.59	<0.01	1.69(1.24, 2.30)	0.44	0.06	46.00	<0.01	1.57 (1.19, 2.06)
第五五分位数	0.86	0.24	98.56	<0.01	2.38(1.76, 3.21)	0.81	0.20	89.86	<0.01	2.23 (1.76, 2.82)

注：敏感性分析 1 排除了有高血压病史者，敏感性分析 2 排除了有糖尿病病史者，敏感性分析 3 排除了有高血压和 / 或糖尿病病史者，敏感性分析 4 排除了口服降脂药物者

有关。此外，本研究进行的拟合优度检验结果显示，基线 TG、cumTG 回归方程的 R^2 分别为 477.31、484.87，提示与基线 TG 相比，cumTG 与再发脑梗死的相关性较高，有助于更好地判断再发脑梗死发生风险。

目前，关于 TG 水平升高导致脑梗死的机制研究主要包括以下 4 个方面：（1）高三酰甘油血症与动脉粥样硬化相关^[27]，而动脉粥样硬化是导致脑梗死发生、发展的重要原因；（2）TG 水平增高可诱发原位血栓形成，其中 TG 的主要成分花生四烯酸参与血栓形成并导致前列腺素水平升高^[28-29]；（3）TG 水平增高可导致胰岛素抵抗及血糖升高^[30]，进而导致糖尿病及脑梗死发生风险升高；（4）长期暴露于高三酰甘油血症可诱发机体氧化应激反应，造成腺苷二磷酸缺乏及过量超氧化物自由基生成^[31]，进而促进脑梗死的发生、发展。

综上所述，随着 cumTG 升高，新发脑梗死患者 5 年再发脑梗死发生风险升高，cumTG 升高是再发脑梗死的独立危险因素，且与基线 TG 相比，cumTG 与再发脑梗死的相关性较高；需要指出的是，本研究还发现 5 组患者年龄、男性比例、吸烟率、饮酒率、体质指数、肥胖发生率及高脂血症、高血压、糖尿病病史，2010、2011、2012 年收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇均存在统计学差异，且随着 cumTG 升高，多种传统心血管危险因素出现聚集现象，因此，除对 TG 进行药物治疗及长期调控外，还应积极控制新发脑梗死患者血压、血糖、体质量并建议其戒烟限酒、合理膳食、适当进行体育锻炼等，以降低动脉粥样硬化发生风险及再发脑梗死发生风险。

作者贡献：李继华进行文章的构思与设计，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理；杨娜进行研究的实施与可行性分析，负责撰写论文；李壬子、皇甫春梅、侯晓强、孟艳进行数据收集、整理、分析及结果分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] ISO H, JACOBS D R Jr, WENTWORTH D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350, 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial [J]. N Engl J Med, 1989, 320 (14): 904-910. DOI: 10.1056/NEJM198904063201405.

[2] ZHANG X, PATEL A, HORIBE H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region [J]. Int J Epidemiol, 2003, 32 (4): 563-572.

[3] KURTH T, EVERETT B M, BURING J E, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women [J]. Neurology, 2007, 68 (8): 556-562. DOI: 10.1212/01.wnl.0000254472.41810.0d.

[4] IMAMURA T, DOI Y, ARIMA H, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study [J]. Stroke, 2009, 40 (2): 382-388. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529537.

[5] Emerging Risk Factors Collaboration, DI ANGELANTONIO E, SARWAR N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. JAMA, 2009, 302 (18): 1993-2000. DOI: 10.1001/jama.2009.1619.

[6] REN J, ZHAO D, LIU J, et al. Relationship between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and incidence of cardiovascular disease [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2010, 38 (10):

- 934-938.
- [7] CUI R, ISO H, YAMAGISHI K, et al.High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study [J] .*Atherosclerosis*, 2012, 221 (2) : 565-569.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.013.
- [8] GORDON T, KANNEL W B, CASTELLI W P, et al.Lipoproteins, cardiovascular disease, and death.The Framingham Study [J] .*Arch Intern Med*, 1981, 141 (9) : 1128-1131.
- [9] HAHEIM L L, HOLME I, HJERMANN I, et al.Risk factors of stroke incidence and mortality: a 12-year follow-up of the Oslo Study [J] .*Stroke*, 1993, 24 (10) : 1484-1489.
- [10] LINDENSTRØME, BOYSEN G, NYBOE J.Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study [J] .*BMJ*, 1994, 309 (6946) : 11-15.
- [11] SIMONS L A, MCCALLUM J, FRIEDLANDER Y, et al.Risk factors for ischemic stroke: Dubbo Study of the elderly [J] .*Stroke*, 1998, 29 (7) : 1341-1346.
- [12] BOWMAN T S, SESSO H D, MA J, et al.Cholesterol and the risk of ischemic stroke [J] .*Stroke*, 2003, 34 (12) : 2930-2934. DOI: 10.1161/01.STR.0000102171.91292.DC.
- [13] SHAHAR E, CHAMBLESS L E, ROSAMOND W D, et al.Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J] .*Stroke*, 2003, 34 (3) : 623-631.DOI: 10.1161/01.STR.0000057812.51734.FF.
- [14] PATEL A, BARZI F, JAMROZIK K, et al.Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region [J] .*Circulation*, 2004, 110 (17) : 2678-2686.DOI: 10.1161/01.CIR.0000145615.33955.83.
- [15] GOLDSTEIN L B, ADAMS R, ALBERTS M J, et al.Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group [J] .*Circulation*, 2006, 113 (24) : e873-923.DOI: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1.
- [16] MILIONIS H J, LIBEROPOULOS E, GOUDEVENOS J, et al.Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals [J] .*Int J Cardiol*, 2005, 99 (2) : 269-275. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.01.013.
- [17] DOLL R, HILL A B.Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report [J] .*Br Med J*, 1950, 2 (4682) : 739-748.
- [18] DOLL R, HILL A B.A study of the aetiology of carcinoma of the lung [J] .*Br Med J*, 1952, 2 (4797) : 1271-1286.
- [19] U.K.Prospective Diabetes Study Group.U.K.prospective diabetes study 16.Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease [J] .*Diabetes*, 1995, 44 (11) : 1249-1258.
- [20] NAVAR-BOGGAN A M, PETERSON E D, D' AGOSTINO R B S R, et al.Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease [J] .*Circulation*, 2015, 131 (5) : 451-458.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012477.
- [21] 中华神经科学会, 中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点 [J] .*中华神经科杂志*, 1996, 29 (6) : 379-380.DOI: 10.1039/c1sm05140g.
- [22] ZEMAITIS P, LIU K, JACOBS D R Jr, et al.Cumulative systolic BP and changes in urine albumin-to-creatinine ratios in nondiabetic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis [J] .*Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9 (11) : 1922-1929.DOI: 10.2215/CJN.02450314.
- [23] RIDKER P M.Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test ? [J] .*Clin Chem*, 2008, 54 (1) : 11-13.
- [24] FREIBERG J J, TYBJAERG-HANSEN A, JENSEN J S, et al.Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population [J] .*JAMA*, 2008, 300 (18) : 2142-2152.DOI: 10.1001/jama.2008.621.
- [25] SCHWARTZ G G, ABT M, BAO W.Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins [J] .*JACC*, 2015, 65 (21) : 2267-2275. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.544.
- [26] WILHELM M G, COOPER A D.Induction of atherosclerosis by human chylomicron remnants: a hypothesis [J] .*J Atheroscler Thromb*, 2003, 10 (3) : 132-139.
- [27] LABREUCHE J, TOUBOUL P J, AMARENCO P.Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies [J] .*Atherosclerosis*, 2009, 203 (2) : 331-345.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.040.
- [28] BRADLEY W A, SONG J N, GIANTURCO S H.Thrombin/prothrombin interactions with very low density lipoproteins [J] .*Ann N Y Acad Sci*, 1986, 485: 159-169.
- [29] DENNING G M, FIGARD P H, KADUCE T L, et al.Role of triglycerides in endothelial cell arachidonic acid metabolism [J] .*J Lipid Res*, 1983, 24 (8) : 993-1001.
- [30] SALTIEL A R, KAHN C R.Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism [J] .*Nature*, 2001, 414 (6865) : 799-806.DOI: 10.1038/414799a.
- [31] BAKKER S J, IJZERMAN R G, TEERLINK T, et al.Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure ? [J] .*Atherosclerosis*, 2000, 148 (1) : 17-21.

(收稿日期: 2018-12-23; 修回日期: 2019-05-13)

(本文编辑: 鹿飞飞)