

成年期心血管事件的青少年期预测因子

Joel Nuotio, MD, PhD^{a,b,c,*}, Tomi T. Laitinen, MD, PhD^{a,c,d,*}, Costan G. Magnussen, PhD^{a,e}, Alan R. Sinaiko, MD^f, Lydia A. Bazzano, MD, PhD^g, Stephen R. Daniels, MD, PhD^h, David R. Jacobs, Jr, PhDⁱ, Noora Kartiosuo, MS^{a,j}, Juha Koskinen, MD, PhD^{a,k}, David P. Burgner, MD, PhD^{c,l}, Mika Kähönen, MD, PhD^m, Olli T. Raitakari, MD, PhD^{a,n}, Julia Steinberger, MD, MS^f, Elaine M. Urbina, MD, MS^{o,p}, Alison J. Venn, PhD^q, Jorma S. A. Viikari, MD, PhD^{r,s}, Jessica G. Woo, PhD^{p,t}, Terence Dwyer, MD, MB, BS, MPH^{c,q,u}, Markus Juonala, MD, PhD^{c,r,s}

^aResearch Centre of Applied and Preventive Cardiovascular Medicine, Centre for Population Health Research, and ^bHeart Center, Turku University Hospital and University of Turku, Turku, Finland; ^cMurdoch Children's Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia; ^dPaavo Nurmi Centre, Sports and Exercise Medicine Unit, Department of Physical Activity and Health; ^eDepartment of Mathematics and Statistics, and ^rDepartment of Internal Medicine, University of Turku, Turku, Finland; ^fBaker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia; ^gDepartment of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, and ⁱDivision of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ^hDepartment of Epidemiology, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, New Orleans, Louisiana; ^jDepartment of Pediatrics, Anschutz Medical Campus, University of Colorado School of Medicine and Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado; ^kHeart Center, Kymenlaakso Central Hospital, Kotka, Finland; ^lDepartment of Paediatrics, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ^mDepartment of Clinical Physiology, Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University Hospital and Tampere University, Tampere, Finland; ⁿDepartment of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, and ^sDivision of Medicine, Turku University Hospital, Turku, Finland;

本研究已知信息: 心血管疾病是一种多因素疾病, 其发病根源可追溯至儿童时期。理想的预防策略应针对具有可改变风险因素的儿童和青少年。虽然青少年时期的血脂筛查能够帮助早期识别血脂异常, 但这一过程需要投入大量资源。

本研究新增证据: 仅使用青少年时期的非实验室风险因素即可与额外包含血脂信息的模型一样准确地预测心血管事件。这种非实验室方法为在实验室检测条件受限的情况下识别高风险青少年, 提供了有效的替代方案。

摘要

背景与目标 儿童时期的风险因素与成年期心血管事件的发生密切相关。本研究旨在比较 2 种风险模型的预测效能: 一种是仅基于青少年时期的非实验室风险因素; 另一种是在此基础上, 另包含血脂指标, 用于预测成年期心血管事件的发生风险。

方法 本研究分析了来自美国、澳大利亚和芬兰的 7 项纵向队列研究中的 11 550 例参与者。这些参与者在青少年时期测量了风险因素, 并持续随访至成年期。根据临床标准定义, 青少年时期的风险因素包括超重或肥胖、血压升高、吸烟以及总胆固醇和甘油三酯水平偏高或升高。研究的主要终点是 25 岁以后医学评估确认的致命或非致命性心血管事件。

结果 在 11 550 例参与者 (55.1% 为女性, 平均年龄为 50.0±7.7 岁) 中, 共有 513 例 (4.4%) 发生了确认的心血管事件。多因素分析结果显示, 血压升高 [风险比: 1.25 (1.03 ~ 1.52)]、超重 [1.76 (1.42 ~ 2.18)]、肥胖 [2.19 (1.62 ~ 2.98)]、吸烟 [1.63 (1.37 ~ 1.95)] 以及高总胆固醇水平 [1.79 (1.39 ~ 2.31)] 均为心血管事件的显著预测因子 ($P < 0.05$)。将血脂指标 (总胆固醇和甘油三酯) 加入非实验室模型 (包括年龄、性别、血压、BMI 和吸烟) 后, 模型的预测能力未见显著提升 [脂质模型的 C 统计值为 0.75 (SD: 0.07), 非实验室模型为 0.75 (0.07); $P = 0.82$]。

^oHeart Institute, and ¹Division of Biostatistics and Epidemiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ^pDepartment of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio; ^qMenzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia; and ⁴Nuffield Department of Women's and Reproductive Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Address correspondence to Samuel S. Gidding, MD, 1631 Hale Hollow Rd, Bridgewater Corners, VT 05035. E-mail: ssgidding@geisinger.edu

缩略语

CI: 置信区间 (confidence interval)

CVD: 心血管疾病 (cardiovascular disease)

HDL: 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein)

HR: 风险比 (hazard ratio)

i3C: 国际儿童心血管队列 (International Childhood Cardiovascular Cohort)

IDI: 综合判别改善 (Integrated Discrimination Improvement)

LDL: 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein)

NHLBI: 美国国家心肺血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute)

NRI: 净重分类改善 (net reclassification improvement)

结论 青少年时期的非实验室风险因素和血脂测量均能够独立预测成年期心血管事件。然而，将血脂指标加入非实验室风险因素模型，并未显著提高对心血管事件的预测效能。

动脉粥样硬化是一种多因素疾病，其根源始于儿童时期。研究表明，儿童期的心血管风险因素，包括 BMI、收缩压、总胆固醇水平、甘油三酯水平以及青少年吸烟行为，特别是从儿童早期开始的风险因素组合，与成年期心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 事件和 60 岁前因 CVD 导致的死亡密切相关^[1,2]。这些研究均提示，CVD 的预防应从儿童和青少年阶段开始^[3]。

2011 年，美国国家心肺血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) 推荐对青少年进行血脂普筛^[4]。然而，2023 年美国预防服务工作组 (US Preventive Services Task Force, USPSTF) 未推荐在常规风险评估中开展此筛查，理由是缺乏足够的证据支持其有效性^[5]。此外，2018 年多家学会的血脂指南以及欧洲心脏病学会 / 欧洲动脉粥样

硬化学会 (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) 的血脂指南建议，对有早发 CVD 或显著高胆固醇血症家族史的儿童和青少年进行血脂筛查^[6,7]。国际动脉粥样硬化学会近期针对家族性高胆固醇血症发布了血脂检测建议，指出在理想情况下，应结合选择性、机会性和普筛等多种策略，从而更好地检测家族性高胆固醇血症^[8]。因此，儿科护理人员从专家机构收到的信息存在不一致性。

需要努力创建一个风险分层系统，在实验室检测不方便或不可用的情况下，简化一般风险评估。近期，一项针对成年人的研究显示，基于非实验室风险模型的 CVD 事件预测能力与依赖实验室检测的模型一样准确，体现了这一方法的潜力^[9]。我们之前报道过，在传统的基于临床的风险因素评估中增加脂质测量，在青少年期预测成年期颈动脉内中膜

增厚方面，提供了在临床上仅表现为适度但是具有统计学意义的改进^[10]。

本研究利用国际儿童心血管队列 (International Childhood Cardiovascular Cohort, i3C) 联盟的数据，包括来自澳大利亚、芬兰和美国的 7 项纵向队列研究。这些研究从儿童期开始收集心血管风险因素，并随访至成年期。研究的目的是比较 2 种风险预测模型的效果：一种是仅基于青少年时期的非实验室数据；另一种是在非实验室数据基础上另加入血脂数据。本研究的分析主要集中于一般儿科血脂筛查的意义，而未涉及家族性高胆固醇血症相关的目的。

方 法

研究样本

样本来自 i3C 联盟的 7 个儿童队列研究，包括美国、澳大利亚和芬兰的 11 550 例参与者，这些参与者的基线年龄为 12 ~ 19 岁^[11,12]。本研究纳入了他们 12 ~ 19 岁时的首次可用数据。所有风险因素的测量结果均来自于同一次研究访问。已在相关文献中对纳入分析的 7 个队列进行了详细描述^[11]，补充资料中提供了相关的简要介绍。所有队列研究均获得当地伦理委员会的批准，研究对象均签署了知情同意书或同意文件。所有队列均在临床检查时收集了研究对象的年龄、性别、身高、体重和血压数据。采用推荐的标准方法测量血浆或血清脂质和脂蛋白水平。青少年吸烟数据基于参与者在儿童时期的报告，结合成年后对吸烟开始日期的回忆，作为二分类变量（是或否）进行分析^[13]。

2015—2019 年，i3C 联盟开展了一项协调研究，对这些已成年的研究对象进行定位和调查^[5]。美国和澳大利亚的研究对象通过完成心脏健康调查，自我报告了 CVD 事件和医疗过程，并更新了相关信息；此外，国家死亡指数 (National Death Indices) 也被用来确定参与者的死亡原因。通过芬兰国家医学登记系统，获得芬兰的研究对象截至 2018 年 12 月 31 日的

CVD 事件数据。共有 20 659 例参与者被亲自定位或确定为死亡，并有死因编码。在这 20 659 例中，这份报告包含了 11 550 例研究对象，均有 12 ~ 19 岁的数据，这也是收集吸烟数据的年龄段。

青少年时期风险因素的定义

为提高数据在临床环境中的通用性，并与当前的建议保持一致，对本研究中的青少年风险因素按分类变量进行分析。依据国际肥胖工作组 (International Obesity Task Force, IOTF) 的 BMI 分类标准，对超重状态进行定义^[13]；根据儿童和青少年高血压筛查与管理临床实践指南 (Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents)，对血压升高进行定义^[14]；依据 NHLBI 指南，对高风险血浆脂质水平进行定义^[4]。

CVD 事件

研究的主要终点为首次发生的致命或非致命性心肌梗死、卒中、短暂性脑缺血发作、缺血性心力衰竭、心绞痛、外周动脉疾病、颈动脉介入、腹主动脉瘤或冠状动脉血运重建。这些事件的记录来源于医师或医院病历，或通过死因编码予以确认。非致命事件由美国和澳大利亚的参与者在心脏健康调查 (Heart Health Survey) 中进行自我报告，并通过医疗记录进行确认。医师评审委员会审阅了这些记录，并将每一个事件进行分类：确认的 CVD 事件、非 CVD 事件或不可评估事件。致命事件的诊断依据国际疾病分类 (International Classification of Diseases, ICD) 中的死因编码进行判定。芬兰的致命及非致命性 CVD 事件的数据来源于国家医学或死亡登记系统。

统计学方法

应用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。双侧 $P \leq 0.05$ 为有统计学意义。通过检查残差直方图和正态概率图，评估残差的正态性假设。为了探讨青少年时期暴露因素与此后 CVD 事件之间的关联，采用基于 Cox 比例风险模型的生存数据分析。所有分

析均调整了年龄、性别和研究队列的影响。通过 Uno' C 统计量评估了青少年时期非实验室模型 (包括年龄、性别、研究队列、血压、BMI 和吸烟) 和血脂模型 (非实验室模型 + 总胆固醇和甘油三酯) 对成年期 CVD 事件的预测能力^[15]。此外, 还计算了更为基础的 Harrell' s C 统计量, 以进一步评估预测能力。尽管 Harrell' s C 统计量只计算了模型可正确识别风险的可比对的百分比, 并排除了由于删失而无法比较的对, 但 Uno 方法不受删失影响。通过 Uno 逆概率删失加权技术计算曲线下面积的差异, 并基于扰动重采样法计算置信区间 (confidence interval, CI)^[16]。此外, 还计算了无类别净重分类改善 (category-free net reclassification improvement, NRI) 和综合判别改善 (integrated discrimination improvement, IDI), 以评估加入血脂是否能够提升相较于非实验室模型的 CVD 事件预测能力^[17]。通过方差膨胀因子检测模型的多重共线性, 结果未发现多重共线性问题 (所有变量的

方差膨胀因子 < 2.0)。

结 果

研究对象的特征

表 1 描述了 12 ~ 19 岁研究对象的风险因素, 在 11 550 例 (55.1% 为女性, 获取成年期结果数据时的平均年龄为 50.0 ± 7.7 岁) 中, 共有 513 例 (4.4%) 发生了确认的 CVD 事件。研究还将参与分析的样本与因数据不足而未纳入的样本进行比较, 具体见补充表 4。

非实验室模型与血脂模型预测成年期 CVD 事件的比较

单因素分析 (表 2) 显示, 年龄、性别以及大多数分类风险因素 [超重、肥胖、血压升高、吸烟、高总胆固醇血症、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 胆固醇水平临界降低、

表 1 研究对象的特征

特征	BHS		CDAH		MN		Muscatine ^a		NGHS		Princeton		YFS		合计	
N	2 862	426	362	362	4 259	436	423	2 782	11 550							
性别, 女性占比 / %	56.9		51.4		45.6		52.5		100.0		54.6		52.0		55.1	
基线年龄 / 岁	13.9	1.5	14.0	1.5	14.5	1.9	14.0	1.6	16.9	2.7	15.1	1.9	14.2	2.4	14.2	2.0
删失时年龄 / 岁	47.2	7.2	46.2	2.2	32.4	2.5	54.9	5.7	40.2	1.3	56.6	5.7	48.8	5.1	50.0	7.7
总胆固醇 / (mmol / L)	4.16	0.74	4.45	0.75	3.88	0.72	4.02	0.70	4.21	0.83	4.40	0.83	5.14	0.92	4.36	0.90
LDL-C / (mmol / L)	2.37	0.66	2.68	0.69	2.27	0.62	2.25	0.60	2.53	0.75	2.75	0.76	3.21	0.84	2.69	0.83
HDL-C / (mmol / L)	1.52	0.49	1.42	0.30	1.13	0.26	1.27	0.26	1.34	0.28	1.33	0.32	1.57	0.32	1.47	0.40
甘油三酯 / (mmol / L)	0.84	0.44	0.75	0.37	1.05	0.61	0.89	0.43	0.98	0.50	0.91	0.42	0.79	0.36	0.86	0.43
BMI	20.9	4.6	19.5	2.8	23	5.5	20.8	3.7	24.2	6.8	21.4	4.5	19.3	3.0	20.6	4.2
收缩压 / mm Hg	107	9	113	13	108	9	115	13	108	9	109	12	115	11	112	12
舒张压 / mm Hg	54	12	67	12	57	13	66	12	67	9	67	10	67	10	63	13
吸烟占比 / %	42.8		34.5		34.0		34.7		39.7		35.9		42.6		38.8	
CVD 事件 / % ^b	139 (4.9)		4 (0.9)		0 (0)		252 (5.9)		3 (0.7)		31 (7.3)		84 (3.0)		513 (4.4)	

BHS: 博加卢萨心脏研究 (Bogalusa Heart Study); CDAH: 成人健康的儿童期决定因素研究 (Childhood Determinants of Adult Health Study); HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol); MN: 明尼苏达儿童心血管队列 (Minnesota Childhood Cardiovascular Cohorts); NGHS: 美国国家心肺血液研究所生长与健康研究 (NHLBI Growth and Health Study); YFS: 年轻芬兰人心血管风险研究 (Cardiovascular Risk in Young Finns Study)。

除非另有说明, 数据以均数 (SD) 表示。

^a 仅在 Muscatine 研究中的 812 例参与者子样本中有 LDL-C 和 HDL-C。

^b 共有 213 个 (35%) 事件是致命的。

表 2 基于非实验室风险因素和血脂预测成年期 CVD 事件的 HR

青少年时期风险因素	发生事件的研究对象人数 / 总人数	HR	95% CI
年龄 / 岁	513 / 11 550	1.1	1.05 ~ 1.16
男性	513 / 11 550	2.12	1.77 ~ 2.54
血压 ^a			
正常血压	267 / 7 383	Ref.	
血压升高	246 / 4 167	1.45	1.20 ~ 1.75
BMI ^b			
正常体重	314 / 9 098	Ref.	
超重	118 / 1 754	1.96	1.59 ~ 2.42
肥胖	54 / 698	2.73	2.04 ~ 3.65
吸烟			
不吸烟	237 / 7 070	Ref.	
吸烟	276 / 4 480	1.67	1.40 ~ 1.99
总胆固醇			
正常 (< 4.40 mmol / L)	287 / 6 660	Ref.	
临界升高 (4.40 ~ 5.17 mmol / L)	122 / 2 940	1.17	0.95 ~ 1.46
高 (≥ 5.18 mmol / L)	104 / 1 950	2.03	1.58 ~ 2.61
甘油三酯			
正常 (< 1.02 mmol / L)	339 / 8 599	Ref.	
临界升高 (1.02 ~ 1.46 mmol / L)	107 / 2 072	1.19	0.95 ~ 1.48
高 (> 1.46 mmol / L)	67 / 879	1.82	1.39 ~ 2.37
LDL-胆固醇			
正常 (< 2.85 mmol / L)	169 / 5 093	Ref.	
临界升高 (2.85 ~ 3.36 mmol / L)	43 / 1 456	1.16	0.82 ~ 1.66
高 (≥ 3.37 mmol / L)	68 / 1 511	1.93	1.39 ~ 2.68
HDL-胆固醇			
正常 (> 1.16 mmol / L)	205 / 6 419	Ref.	
临界降低 (1.16 ~ 1.03 mmol / L)	32 / 785	1.53	1.05 ~ 2.24
低 (< 1.03 mmol / L)	42 / 872	1.74	1.23 ~ 2.44

分析中额外调整了青少年时期的年龄、性别和研究队列的影响。

^a 根据儿童和青少年高血压筛查与管理临床实践指南 (Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents) 定义的年龄别和性别的值。

^b 根据 Cole 分类定义的年龄别和性别的值。

HDL 胆固醇水平较低以及低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 胆固醇水平较高] 与 CVD 事件显著

相关。表 3 列出了在多因素模型中, 分别根据青少年时期的非实验室和血脂风险因素评估成年期 CVD 事件风险比 (hazard ratio, HR) 的结果。在非实验室风险因素中, 超重、肥胖、血压升高和吸烟均与 CVD 事件显著相关。当将血脂 (总胆固醇和甘油三酯) 纳入模型后, 超重、肥胖、血压升高和吸烟的显著性仍然存在, 同时高总胆固醇血症也显著相关。当用 LDL 胆固醇和 HDL 胆固醇替代总胆固醇时 (血脂模型包含 LDL 胆固醇、HDL 胆固醇和甘油三酯, $N = 8\ 048$), 超重、肥胖、血压升高、吸烟和高 LDL 胆固醇的显著关联仍然存在 (补充表 5)。

如图 1 所示, 无论是非实验室模型还是血脂模型 (非实验室 + 血脂), 青少年时期的风险因素数量均与后续 CVD 事件显著相关。

图 2 显示了非实验室模型 (血压、BMI、吸烟) 和血脂模型 (非实验室 + 总胆固醇和甘油三酯) 预测成年期 CVD 事件的受试者操作特性曲线 (Uno' C 统计量)。将血脂纳入非实验室模型并未提高 C 统计量 [血脂模型的 C 统计量为 0.75 (SD: 0.07), 非实验室模型为 0.75 (0.07); $P = 0.82$]。分别分析男性与女性、吸烟者与非吸烟者、正常体重与超重参与者, 以及美国与非美国队列时, 结果均基本一致 (图 2)。当计算类似模型的 Harrell' s C 统计量 (补充表 6) 时, 结果与图 2 一致。无类别 NRI 的整体改进为 0.11 (95% CI: 0.008 ~ 0.21); 对于病例为 -0.03, 对于对照为 0.14, 表明加入血脂改善了对于非事件的预测能力, 但对事件的预测能力无明显提升。IDI 为 0.002 ($P = 0.89$), 表明加入血脂后, 有或不具有结局的个体之间的平均预测风险差异无显著变化。

在将致命性 CVD 事件作为结局时, 结果仍然相似。在非实验室模型和血脂模型中, 青少年时期的风险因素数量与致命性 CVD 事件显著相关 (补充图 3)。C 统计量分析结果显示, 加入血脂后, 模型间无显著差异 [血脂模型的 C 统计量为 0.75 (SD: 0.05), 非实验室模型为 0.72 (SD: 0.06), $P = 0.14$]。

讨 论

表 3 基于非实验室模型和包含总胆固醇及甘油三酯的血脂模型预测成年期 CVD 事件的多因素 HR

		非实验室模型		脂质模型	
发生事件的研究对象人数 / 总人数		513 / 11 550		513 / 11 550	
青少年时期风险因素		HR	95% CI	HR	95% CI
血压 ^a	正常血压		Ref.		Ref.
	血压升高	1.27	1.04 ~ 1.54	1.25	1.03 ~ 1.52
BMI ^b	正常体重		Ref.		Ref.
	超重	1.83	1.48 ~ 2.27	1.76	1.42 ~ 2.18
	肥胖	2.48	1.84 ~ 3.33	2.19	1.62 ~ 2.98
吸烟	不吸烟		Ref.		
	吸烟	1.63	1.37 ~ 1.94	1.63	1.37 ~ 1.95
总胆固醇	正常 (< 4.40 mmol / L)		N / A		Ref.
	临界升高 (4.40 ~ 5.17 mmol / L)			1.10	0.88 ~ 1.37
	高 (≥ 5.18 mmol / L)			1.79	1.39 ~ 2.31
甘油三酯	正常 (< 1.02 mmol / L)		N / A		Ref.
	临界升高 (1.02 ~ 1.46 mmol / L)			1.03	0.82 ~ 1.28
	高 (≥ 1.46 mmol / L)			1.27	0.96 ~ 1.69

分析中已额外调整青少年时期的年龄、性别和研究队列的影响。

^a 根据儿童和青少年高血压筛查与管理临床实践指南 (Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents) 定义的年龄别和性别的值。

^b 根据 Cole 分类定义的年龄别和性别的值。

本研究基于 7 个国际纵向队列的数据，揭示了青少年时期的非实验室风险因素（超重、肥胖、高血压和吸烟）可以有效预测成年期 CVD 事件。并且，血脂水平同样与成年期 CVD 事件相关，但将血脂加入模型后，并未显著提高其预测能力。

我们近期的研究表明，儿童期的心血管风险因素 (BMI、收缩压、吸烟、总胆固醇和甘油三酯) 与中年期前的成年期 CVD 事件的发生显著相关^[5]。此前，年轻成人冠状动脉风险发展 (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) 研究数据显示，Framingham 风险评分与年轻成人 (22 ~ 36 岁) CVD 事件显著相关^[18]。值得注意的是，原始 Framingham 风险评分未包含 BMI 或肥胖，而当加入肥胖后，整体预测能力未见显著变化^[19]。然而，儿童期 BMI 以及青少年晚期的超重或肥胖与成年期 CVD 发病率和死亡率显著相关^[20, 21]。本研究结果与早期关于风险因素与 CVD 事件关系的结果一致。

在 NHANES I 成人队列 (基线年龄为 25 ~ 74 岁， $N = 14\ 407$) 中，Gaziano 等^[9] 探讨了一种无需实验室检测的风险预测模型，其预测能力可与实验室检测模型相媲美。他们发现，基于非实验室风险因素的模型 (包括年龄、血压、吸烟、BMI、糖尿病史和高血压治疗史) 与实验室检测模型 (总胆固醇替代 BMI) 在 CVD 事件预测上的效果一致。此外，无需实验室检测的 Fuster-BEWAT 评分 (血压、运动、体重、饮食和吸烟) 在预测亚临床动脉粥样硬化及范围方面，与一级预防中推荐使用的理想心血管健康评分的效果相当^[22]。

我们此前的研究表明，将青少年时期的血脂测量加入传统的基于诊所的风险因素评估模型 (性别、血压、BMI 状况) 中，在预测成年后颈动脉内中膜厚度增厚方面，提供了有统计学意义的改善，但其临床意义有限^[10]。本研究中，我们对包含 12 ~ 19 岁青少年的 7 个队列进行分析，发现了类似的结果。

尽管与我们之前的分析结果一致^[3]，即本次子研究中的青少年血脂水平与 CVD 事件相关，但仅基于非实验室风险因素的模型在预测 CVD 事件方面，与另包含血脂的模型一样准确。我们的结果在性别、研究队列地区、吸烟状况和体脂状态的多个亚组分析中均保持一致。此外，尽管观察到无类别 NRI 在统计学上具有显著性，但在比较实验室模型与非实验室模型的预测能力时，IDI 未有显著改善。因此，这种在 NRI 中观察到的小幅改善可能在临床上无实际意义。对于这种结果，可能有以下几种解释。首先，在本研究队列的基线年龄范围内，血脂谱受到青春期发育和生长的显著影响^[23]。这些生理变化可能削弱了血脂水平在风险预测中的增益作用。其次，非实验室模型中的变量（特别是 BMI 和血压）本身已包含了部分血脂信息^[24]，因此该模型隐含地反映了血脂的影响。第三，与 BMI 测量相比，血脂水平存在更大的生理变异（长期）和分析变异（日常），这可

能限制了单次血脂测量的预测效能^[25]。如果使用重复的血脂测量数据，则血脂的预测能力可能会有所改善。

大量证据表明，CVD 的发病根源可追溯至儿童时期^[1, 2]。在儿童中实施的预防策略已显示出生活方式干预对风险标志物的益处，这些干预仍是促进人群层面儿童心血管健康的核心^[2]。最近，图尔库儿童冠心病危险因素特别干预项目 (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children) 研究显示，从婴儿期开始并持续整个儿童期的饮食指导，在长达 26 年的随访中，显示出对心血管危险因素产生了显著的改善作用^[26]。除人群干预策略以外，识别动脉粥样硬化高风险的儿童，有助于实施个性化的干预。然而，目前尚无被广泛接受的基于外表看上去健康的儿童和青少年数据的风险预测方法。根据青少年动脉粥样硬化病理生物学决定因素

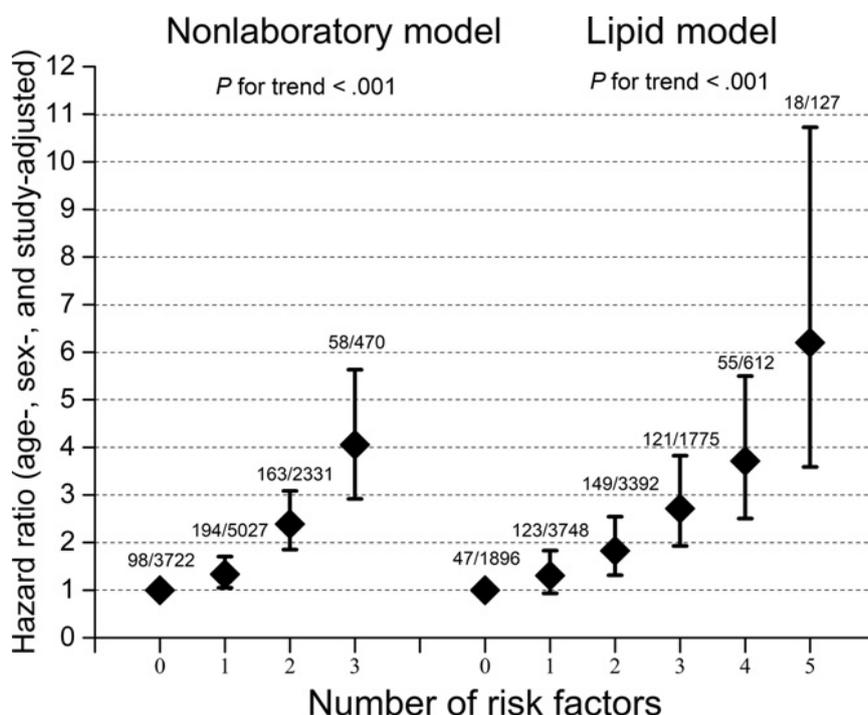


图 1 根据风险因素数量预测 CVD 事件的 HR，以非实验室模型和血脂模型（非实验室 + 血脂）分层显示。如果某风险因素超出儿童和青少年心血管健康和风险降低整合指南 (Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents) 专家小组建议的正常范围，或参与者报告吸烟，则该风险因素被定义为阳性。

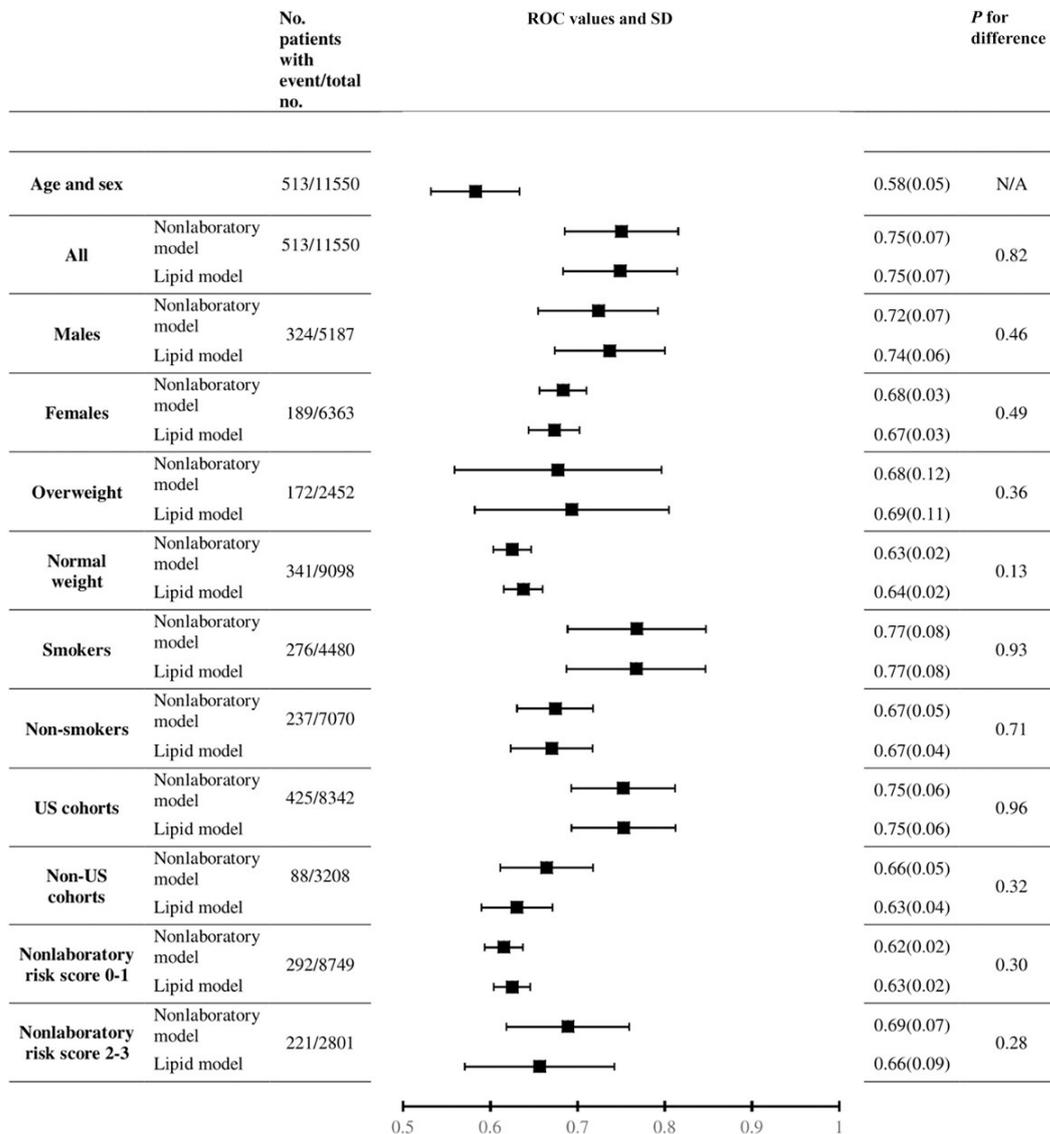


图2 显示仅包含年龄和性别的模型的受试者操作特性曲线值，并对比非实验室模型（包含年龄、性别、血压、BMI 和吸烟）与血脂模型（非实验室模型 + 总胆固醇和甘油三酯）在青少年中预测成年期 CVD 事件的效果。

(Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) 研究的数据，已开发出一种风险评分，用于估算尸检中观察到的冠状动脉病变概率，但这一评分仅适用于 15 ~ 34 岁的个体^[27, 28]。

本研究的结果表明，基于 BMI、血压和吸烟状况的风险预测方法无需任何实验室检测，其预测能力并不逊于需要实验室数据的方法。这种非实验室方法为早期识别可能从进一步调查主要可改变心血

管风险因素（如血脂水平）以及实施生活方式干预或医疗干预中获益的青少年，提供了一种简单且实用的初步评估工具。显而易见的优势包括：避免让儿童或青少年接受抽血检查，并降低相关费用。自 2011 年起，儿科指南建议进行血脂筛查以识别家族性高胆固醇血症并预测动脉粥样硬化^[4]。需要指出的是，本研究的发现未提供支持或反对家族性高胆固醇血症筛查的证据，而这一筛查是儿童期进行血脂测量的重要原因之一，因为家族性高胆固醇血症

是明确的动脉粥样硬化性 CVD 风险因素，累及约 1 / 250^[29]。此外，血脂测量在已被归为高风险的个体中可能增强鉴别能力。例如，与非实验室模型中具有全部 3 个风险因素的参与者相比 (HR: 4.05; 95% CI: 2.92 ~ 5.64)，血脂模型中具有全部 5 个风险因素的参与者发生后续 CVD 事件的风险显著更高 (HR: 6.20; 95% CI: 3.59 ~ 10.73)。

本研究的优势包括：大样本量、纵向研究设计、对 7 个队列中青少年时期的参与者进行广泛随访，以及对医疗记录的严格评估。然而，本研究也存在一定的局限性。例如，我们无法追踪到一半的初始青少年参与者，对于一些自我报告 CVD 事件的参与者 (被归为非事件组)，无法获得其病历记录。其次，本研究无法全面考虑某些可能影响 CVD 风险的重要因素，如家族史 (例如家族性高胆固醇血症) 或青春期阶段，因为并非所有队列均收集了相关数据。第三，各研究队列的血脂测量方法存在差异。为了控制这一影响，我们在分析中对研究队列进行了调整。最后，所有观察性研究都可能存在残余混杂。

结 论

本研究基于 7 个国际队列研究的数据表明，青少年时期的非实验室风险因素和血脂均可独立预测成年期 CVD 事件。然而，基于当前临床标准，另外加入血脂的模型，其预测能力并不优于仅包含非实验室风险因素的模型。

(侯淼 译 孙凌 校)

联系人: 丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参 考 文 献

- 1 Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American

- Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596
- 2 Raitakari O, Pahkala K, Magnussen CG. Prevention of atherosclerosis from childhood. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(8):543–554
- 3 Jacobs DR, Jr, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2022;386(20):1877–1888
- 4 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–S256
- 5 Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, et al. US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2023;330(3):253–260
- 6 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1046–e1081
- 7 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188
- 8 Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(12):845–869
- 9 Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, et al. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet*. 2008; 371(9616):923–931
- 10 Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, et al. Impact of lipid measurements in youth in addition to conventional clinic-based risk factors on predicting preclinical atherosclerosis in adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2018;137(12):1246–1255
- 11 Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, et al. Cohort profile: the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) consortium. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):86–96
- 12 Sinaiko AR, Jacobs DR, Woo JG, et al. The International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) consortium outcomes study of childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular morbidity and mortality: design and recruitment. *Contemp Clin Trials*. 2018;69:55–64
- 13 Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass

- index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):284–294
- 14 Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904
- 15 Uno H, Cai T, Pencina MJ, et al. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105–1117
- 16 Uno H, Cai T, Tian L, Wei LJ. Evaluating prediction rules for t-year survivors with censored regression models. *J Amer Stat Assoc*. 2007;102(478):527–537
- 17 Cook NR. Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not. *Diagn Progn Res*. 2018;2:14
- 18 Armstrong AC, Jacobs DR, Jr, Gidding SS, et al. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):350–355
- 19 Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Emerging Risk actors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085–1095
- 20 Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2329–2337
- 21 Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2430–2440
- 22 Fernandez-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, et al. Predicting subclinical atherosclerosis in low-risk individuals: ideal cardiovascular health score and Fuster-BEWAT score. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2463–2473
- 23 Moran A, Jacobs DR, Jr, Steinberger J, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation*. 2008;117(18):2361–2368
- 24 Tang N, Ma J, Tao R, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):927
- 25 Bookstein L, Gidding SS, Donovan M, Smith FA. Day-to-day variability of serum cholesterol, triglyceride, and high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arch Intern Med*. 1990;150(8):1653–1657
- 26 Pakkala K, Laitinen TT, Niinikoski H, et al. Effects of 20-year infancy-onset dietary counselling on cardiometabolic risk factors in the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP): 6-year post-intervention follow-up. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):359–369
- 27 McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, et al. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):883–890
- 28 McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, et al; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1447–1455
- 29 Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation*. 2016;134(1):9–19

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2024;154(5):e2024066736】