

东亚男性饮酒和卒中关系的前瞻性队列研究荟萃分析

刘品明 Shailendrasing Dosieah 罗年桑 黄至斌 林永青 王景峰

【摘要】 目的 系统评价源自于中、日、韩关于饮酒和卒中关系的前瞻性队列研究,探讨东亚男性饮酒和卒中及全因死亡的关系。方法 检索 Pubmed 等数据库,纳入符合入选条件的前瞻性队列研究,记录研究来源国家、研究对象例数、性别、年龄(均数或中位数及间距)、随访期限、饮酒量(g/d)、与饮酒相关的卒中或死亡相对风险(RR)及 95% 可信区间(CI)等。根据异质性检验结果,采用随机或固定效应模型,以 RR 作为评价饮酒量与缺血性卒中或出血性卒中发病率及全因死亡率的风险效应指标。结果 共纳入 17 项前瞻性队列研究。样本量最小 1 322 人,最大 108 461 人,9 项研究报道了全因死亡;7 项报道了缺血性卒中;7 项报道了出血性卒中。随访期间 4.1 ~ 19.0 年。分层比较显示每日饮酒量 ≤ 20 、21 ~ 40、41 ~ 60、 > 60 g/d 的各组与不饮酒者比较,缺血性卒中风险(RR 及 95% CI)分别为 0.85(0.78 ~ 0.93; $P = 0.0002$)、0.94(0.79 ~ 1.11; $P = 0.46$)、1.08(0.86 ~ 1.37; $P = 0.50$)和 1.24(0.96 ~ 1.59; $P = 0.10$);出血性卒中风险分别为 0.92(0.75 ~ 1.12; $P = 0.40$)、1.11(0.96 ~ 1.28; $P = 0.17$)、1.20(0.92 ~ 1.56; $P = 0.18$)和 1.74(1.32 ~ 2.28; $P < 0.01$);全因死亡风险分别为 0.83(0.75 ~ 0.91, $P = 0.01$)、0.93(0.87 ~ 0.99, $P = 0.03$)、1.01(0.95 ~ 1.07; $P = 0.86$)和 1.32(1.29 ~ 1.36; $P < 0.01$)。结论 在东亚男性人群中,少量饮酒(≤ 20 g/d)降低缺血性卒中的风险,过量饮酒使卒中(尤其是出血性卒中)、全因死亡的风险明显增加。适量饮酒的范围应每日酒精量不超过 40 g。

【关键词】 饮酒; 卒中; 病死率; 相对风险; 荟萃分析

Alcohol intake and stroke in Eastern Asian men: a systemic review and meta-analysis of 17 prospective cohort studies

LIU Pin-ming*, Shailendrasing Dosieah, LUO Nian-sang, HUANG Zhi-bin, LIN Yong-qing, WANG Jing-feng. *Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: LIU Pin-ming, Email: liupm@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess the dose-response relationship between alcohol intake and relative risk of stroke and all-cause mortality among Eastern Asian men. **Methods** Potential prospective cohort studies were retrieved by searching Pubmed (1966–2000), OVID (1980–2009), Embase (1980–2009) and ISI Web of Knowledge (1986–2009) using Medical Subject Headings: alcohol drinking, ethanol, stroke, cerebrovascular disease, mortality, etc; and Koreans or Japanese or Chinese. From the relevant retrieved reports, 17 prospective cohort studies fulfilling the criteria were included into the study. Information on study design, participant characteristics, amount of alcohol intake, stroke and/or all-cause mortality outcomes, control for potential confounding factors and risk estimates was abstracted by a standardized protocol. For each study, relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were extracted and pooled with either a fixed or random effect model according to the results of the test of heterogeneity. **Results** As data available for women were too limited to be included into our meta-analysis, this study focused on male subjects, ranging from 1322 to 108 461 subjects among these 17 cohort studies. Compared with nondrinkers, the RRs of ischemic stroke for those drinking alcohol ≤ 20 , 21–40, 41–60, > 60 g/d, were 0.85 (0.78–0.93, $P = 0.0002$), 0.94 (0.79–1.11, $P = 0.46$), 1.08 (0.86–1.37, $P = 0.50$) and 1.24 (0.96–1.59, $P = 0.10$) respectively. Similarly, RRs of hemorrhagic stroke were 0.92 (0.75–1.12, $P = 0.46$), 1.11 (0.96–1.28, $P = 0.17$), 1.20 (0.92–1.56, $P = 0.18$) and 1.74 (1.32–

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.40.008

基金项目:广东省科技计划项目(2005B30601018, 2007B031508005)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院心内科

通信作者:刘品明,Email: liupm@mail.sysu.edu.cn

2.28, $P < 0.01$); and those of all-cause mortality were 0.83 (0.75 - 0.91, $P = 0.01$), 0.93 (0.87 - 0.99, $P = 0.03$), 1.01 (0.95 - 1.07, $P = 0.86$) and 1.32 (1.29 - 1.36, $P < 0.01$) respectively.

Conclusion In Eastern Asian men, light alcohol intake (≤ 20 g/d) is associated with a lowered risk of ischemic stroke whereas heavy alcohol intake is associated with an elevated risk of stroke, particularly hemorrhagic stroke and all-cause mortality.

【Key words】 Alcohol; Stroke; Mortality; Relative risk; Meta-analysis

前瞻性队列研究显示饮酒与冠心病发病率及病死率呈“U”或“J”型曲线关系,提示适量饮酒不利于冠心病的发生发展^[1],但是适量饮酒对于卒中的影响报道颇不一致,特别是对于不造成卒中风险升高的适宜饮酒量尚无共识。众多对于饮酒和卒中的关联研究主要出自于欧美人群^[2-3],是否适用于具有不同遗传背景和饮食文化、卒中发病率较高而冠心病发病率相对偏低的东亚地区人,值得重新评估。为了减少研究偏倚,更准确地评价饮酒与卒中及全因死亡的关系,我们对遗传背景和饮食文化相近的源于中、日、韩3国,关于东亚人饮酒和卒中及全因死亡关系的前瞻性队列研究进行系统评价及荟萃分析,从量效关系角度,探讨东亚人饮酒与卒中及其类型、全因死亡的关系。

资料与方法

1. 资料来源:以 stroke 或类似词(如 ischemic stroke、hemorrhagic stroke、non-hemorrhagic stroke、cerebrovascular diseases 等)、alcohol/ethanol consumption (或 intake、drinking 等)、relative risk 或类似词(risk ratio、hazard ratio 等)为关键词检索 Pubmed 数据库(1966 至 2009 年 11 月)及其他数据库(Biosis Previews 1980 至 2009; Embase 1980 至 2009; ISI Web of knowledge 1986 至 2009);以相应中文关键词检索 1989 至 2009 年在 CNKI 全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据等公开发表的文献。浏览文献中所附参考文献,手工检索补充相关文献中所引用的研究。

2. 论文选取:选用论文对刊物等级和发表语言无限制,但应符合(1)以原著或资料齐全的摘要形式发表的队列研究,不包括来信和述评;(2)评价对于卒中和(或)全因死亡的风险效应,含相对风险(RR)或危险比(HR)。因旨在探讨量效关系,入选研究须含 ≥ 2 个不同水平的饮酒量(不包括不饮酒)。针对同一研究重复发表者,取新近发表的资料完整者。由 2 位作者(Dosieah S 和 Luo NS)独立检索所得文献,并依标准进行取舍。遇有意见不一致时,加入另 1 作者(Liu PM)集体审阅全文决定

取舍。

3. 资料摘录及其质量评估:2 位作者独立摘录入选论文中的资料,意见不一致时由另一作者复审后选取。记录研究来源国家、研究对象例数、性别、年龄(均数或中位数及间距)、入选时间、随访期限、饮酒量、与饮酒相关的卒中或死亡相对风险(RR 或 HR)及其相应的 95% 可信区间(CI)。由于不同研究的饮酒量表述不同,如有以酒精每日摄入量、每周摄入量甚至每月摄入量表示;摄入量有以“g”表示或以“单位(unit 或 drink)”表示,而不同国家的每“单位”存在量化差异。为了便于比较,我们将饮酒量统一转换成 g/d。我们遵循各研究所阐释的每“单位”所含的酒精“g”数;如无特别说明,则按相应的国家膳食指南界定^[1],1 个单位在中国相当于 12.6 g 酒精、在日本相当于 21 g 酒精。饮酒量包括以下 5 个水平:(1)不饮酒;(2)少量饮酒: ≤ 20 g/d;(3)饮酒量 21 ~ 40 g/d;(4)饮酒量 41 ~ 60 g/d;(5)大量饮酒: > 60 g/d。

4. 资料汇总和结果分析:原文中的 RR 和 HR 均作 RR 论。以 RR 及 95% CI 作为评价饮酒对卒中、全因病死率风险效应的指标,为保证评估的稳定性,对 RR 行对数转换。通过漏斗图(funnel plots)^[4]评估发表偏倚。依据试验的异质性检验结果,选择固定效应模型或随机效应模型计算 RR。异质性检验采用 Cochran Q 方法和 I^2 指数^[5]。 I^2 指数反映不同研究间异质性程度,当 I^2 指数分别为 25%、50% 和 75% 时,相应反映低、中和高异质性。若 I^2 指数 $\leq 30\%$,采用固定效应模型;否则,采用随机效应模型。本文还进行了敏感性分析,观察从荟萃分析中逐个剔除单个临床试验研究对总体分析结果的影响。所有数据分析采用的软件版本 Revman version 5.0 (the cochrane collaboration, 哥本哈根,丹麦)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

通过检索词和检索流程初步筛选出相关文献 28 篇,英文 25 篇、中文 1 篇、朝鲜文 2 篇。最后筛选出符合入选标准的 17 篇队列研究^[6-22]报道进入

本项荟萃分析,其中 9 项涉及全因死亡、7 项涉及缺血性卒中、7 项涉及出血性卒中;研究对象为日本人 10 项、中国人 5 项、韩国人 2 项。被剔除的研究主要由于饮酒量交代不详、非东亚居住的东亚人群(如美籍日裔)、未区分卒中类型(缺血或出血)等。由于仅少数研究涉及女性、样本量少,而饮酒量和健康的存在性别差异^[1],所以我们汇总分析中剔除女性资料、仅对男性资料做统计分析。其中,样本量最大 108 461 人,最小 1 322 人,研究随访期限为 4.1 ~ 19 年,共计汇总全因死亡研究对象 216 233 人,各类原因死亡 17 415 人。漏斗图评估显示涉及全因死亡或卒中的研究多呈现出对称分布,即发表偏倚不至于明显影响本结果。

分层分析显示与不饮酒比较,少量饮酒(≤ 20 g/d)使缺血性卒中中下降 15% ($RR: 0.85; 95\% CI: 0.75 \sim 0.93; P = 0.0002$, 图 1),对出血性卒中无明显影响($RR: 0.92; 95\% CI: 0.75 \sim 1.12; P = 0.40$, 图 2),使全因死亡下降 17% ($RR: 0.83; 95\% CI: 0.79 \sim 0.91; P = 0.01$, 图 3);饮酒量 21 ~ 40 g/d 对缺血性卒中无明显影响($RR: 0.94; 95\% CI: 0.79 \sim 1.11; P = 0.46$),对出血性卒中亦无明显影响($RR: 1.11; 95\% CI: 0.96 \sim 1.28; P = 0.17$),使全因死亡下降 7% ($RR: 0.93; 95\% CI: 0.87 \sim 0.99; P = 0.03$);饮酒量 41 ~ 60 g/d 对缺血性卒中无明显影响($RR: 1.08; 95\% CI: 0.86 \sim 1.37; P = 0.50$),使出血性卒中呈上升的趋势,但差异无统计学意义($RR: 1.20; 95\% CI: 0.92 \sim 1.56; P = 0.18$),对于全因死亡亦无明显影响($RR: 1.01; 95\% CI: 0.95 \sim 1.07; P = 0.86$);饮酒量 > 60 g/d 使缺血性卒中呈上升的趋势,但差异无统计学意义($RR: 1.24; 95\% CI: 0.96 \sim 1.59; P = 0.10$, 图 4),使出血性卒中上升 74% ($RR: 1.74;$

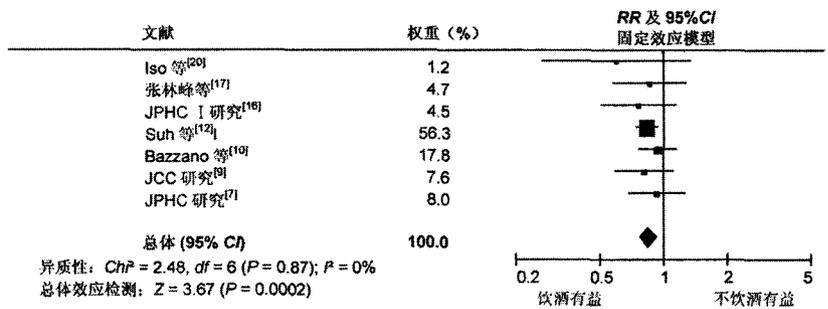


图 1 少量饮酒(≤ 20 g/d)与不饮酒对缺血性卒中发生率影响的比较

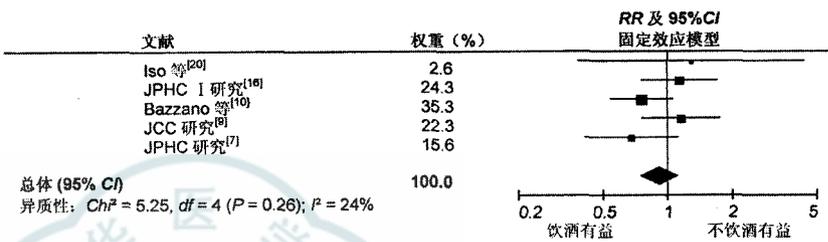


图 2 少量饮酒(≤ 20 g/d)与不饮酒对出血性卒中发生率影响的比较

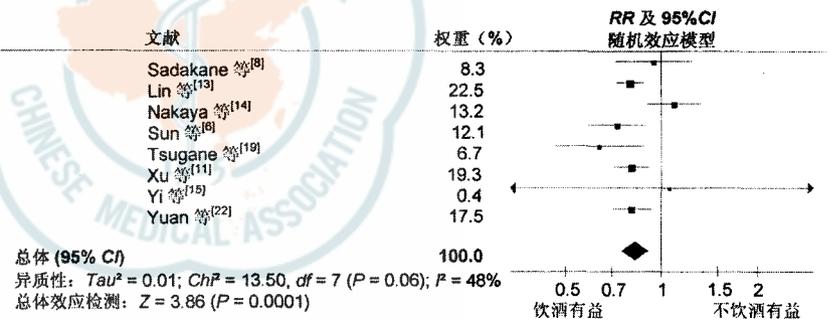


图 3 少量饮酒(≤ 20 g/d)与不饮酒对全因死亡率影响的比较

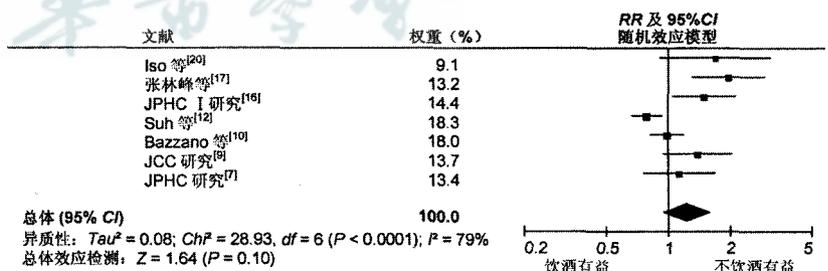


图 4 饮酒量(≥ 61 g/d)与不饮酒对缺血性卒中发生率影响的比较

95% CI: 1.32 ~ 2.28; $P < 0.01$, 图 5),使全因死亡上升 32% ($RR: 1.32; 95\% CI: 1.29 \sim 1.36; P < 0.01$, 图 6)。东亚男性日常饮酒量与缺血性卒中、出血性卒中、全因死亡总体上均呈“J”型曲线的关系(图 7)。

讨论

适量饮酒可能具有心血管保护作用,主要源于

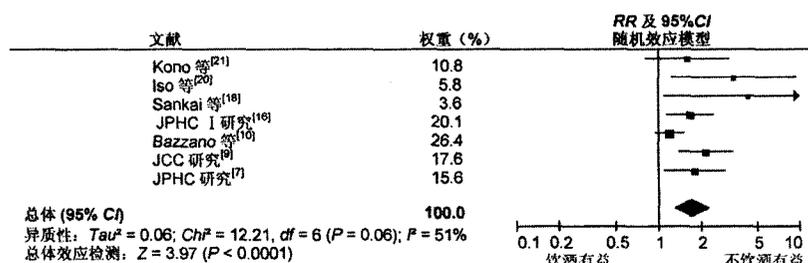


图 5 饮酒量 ≥ 61 g/d 与不饮酒对出血性卒中发生率影响的比较

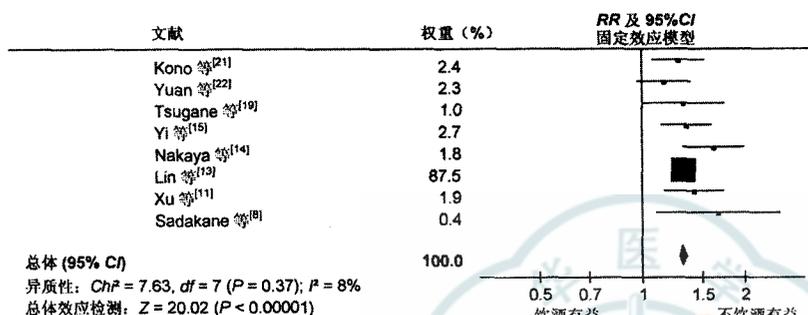
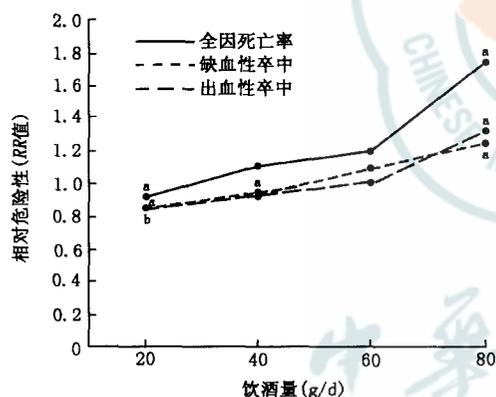


图 6 饮酒量 ≥ 61 g/d 与不饮酒对全因死亡影响的比较



注: ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$

图 7 饮酒量与缺血性卒中、出血性卒中和全因死亡的相对危险性(RR)的关系

减少冠心病风险,这种益处无论是在观察性的一级预防还是二级预防中均得到证实。对于欧美人群的观察性研究表明,适量饮酒(酒精量 < 30 g/d)可降低冠心病发病率 30% ~ 35%,降低冠心病病死率 30%,降低全因病死率 18%^[1]。饮酒与卒中的关系比较复杂,不少报道相互矛盾。同样是针对日本人群,某些研究并未发现适量饮酒能够降低卒中风险^[21,23],而日本公众健康中心(JPHC)队列研究^[16]显示少量饮酒(< 150 g/周)使缺血性卒中风险降低 41%,使出血性卒中风险上升 73%,对总卒中风险无明显影响。Reynolds 等^[3]对于 15 项主要涉及欧

美人队列研究的荟萃分析显示,过量饮酒导致所有类型的卒中风险升高,特别是饮酒量与出血性卒中呈线性相关,而少量饮酒(< 24 g/d)使缺血性卒中风险下降 20% ~ 28%。新近揭晓的纳入 22 个国家、包含中国人数据的探讨卒中危险因素的大型病例对照研究 INTERSTROKE^[24]揭示,饮酒量 > 12 g/d 或酗酒使总卒中风险上升 51%。

东亚地区是卒中高发地区,也是酒类消耗位居世界前列的地区。卒中是中国居民死亡的主要原因之一,占全部死因的 1/5 以上^[25]。结合我们另一项对于东亚男性饮酒和冠心病的关联分析表明,在有益于降低冠心病风险的饮酒量范围内,卒中和全因死亡已呈上升趋势。少量饮酒使缺血性卒中下降 15%,随着饮酒量的上升,这种降低缺血性卒中风险的效应逐渐减弱并消失,当饮酒量 > 60 g/d 时,缺血性卒中风险上升 24%,出血性卒中的风险上升 74%。另一方面,饮酒量对全因死亡的影响也即饮酒的安全性而言,少至中量饮酒(≤ 40 g/d)使全因死亡风险下降 7% ~ 17%。尤其是少量饮酒使全因死亡风险下降更明显;而当饮酒量 > 60 g/d 时,全因死亡上升 32%。因此,东亚男性适量饮酒的范围应 ≤ 40 g/d,与欧美男性的适量饮酒范围相仿^[26]。过量饮酒将失去降低缺血性卒中风险的益处,并使出血性卒中和全因死亡上升。

过量饮酒导致卒中(尤其是出血性卒中)风险增高,推测为血压明显升高所致。每日酒精量超过 30 g 将使高血压的患病率升高,并呈剂量依赖效应。饮酒 > 60 g/d 可使血压升高 9.1/5.6 mm Hg^[27]。过量饮酒还可使房颤、扩张型心肌病的发生率增加,从而增加卒中风险。此外,酒精的抗凝及抗血小板聚集效应,既可能减少缺血性卒中的发生,又可能增加出血性卒中风险。另一方面,过量饮酒使酒精性肝病、肝硬化、胃肠道肿瘤及乳腺癌等患病风险升高,以及引发精神异常、自杀、交通事故、暴力、犯罪等社会相关问题,使全因死亡升高。

应当指出,关于饮酒和健康的的数据、结论多来自于观察性研究,地存在着相当程度的混杂因

素。理论上饮酒与心血管健康之间的关系仍有待于设计严谨的前瞻性随机对照的临床试验来验证,然而,由于生活方式复杂、饮食习惯多样和伦理道德制约等诸多因素,无论是一级预防还是二级预防的试验均难以实施。对于饮酒和心血管健康之间的关系,仍然不得不停留在这些队列研究或病例对照研究观察的基础上。因此,对于涉及该领域的前瞻性队列研究进行系统评价及荟萃分析,有助于减少研究偏倚、准确评价饮酒和健康的关系,也是我们目前能够获得的最强的证据。

参 考 文 献

- [1] 郑海生, 刘品明. 适量饮酒与心血管健康. 中华心血管病杂志, 2009, 37:84-87.
- [2] Berger K, Ajani UA, Kase CS, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U. S. male physicians. *N Engl J Med*, 1999, 341:1557-1564.
- [3] Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke; a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289:579-588.
- [4] Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54:1046-1055.
- [5] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002, 21:1539-1558.
- [6] Sun W, Schooling CM, Chan WM, et al. Moderate alcohol use, health status, and mortality in a prospective Chinese elderly cohort. *Ann Epidemiol*, 2009, 19:396-403.
- [7] Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, et al. JPHC Study Group. Alcohol consumption, social support, and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC Study. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33:1025-1032.
- [8] Sadakane A, Gotoh T, Ishikawa S, et al. Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. Amount and frequency of alcohol consumption and all-cause mortality in a Japanese population: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol*, 2009, 19:107-115.
- [9] Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, et al. Japan Collaborative Cohort Study Group. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke*, 2008, 39:2936-2942.
- [10] Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol*, 2007, 62:569-578.
- [11] Xu WH, Zhang XL, Gao YT, et al. Joint effect of cigarette smoking and alcohol consumption on mortality. *Prev Med*, 2007, 45:313-319.
- [12] Suh I, Kim HC, Kang DR, et al. Alcohol Consumption and 12-year risk of stroke by subtype in Korean Men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Circulation*, 2006, 114:II-833.
- [13] Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. JACC Study Group. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly Japanese men and women. *Ann Epidemiol*, 2005, 15:590-597.
- [14] Nakaya N, Kurashima K, Yamaguchi J, et al. Alcohol consumption and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol*, 2004, 14 Suppl 1 :S18-S25.
- [15] Yi SW, Yoo SH, Sull JW, et al. Association between alcohol drinking and cardiovascular disease mortality and all-cause mortality: Kangwha Cohort Study. *J Prev Med Public Health*, 2004, 37:120-126.
- [16] Iso H, Baba S, Mannami T, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*, 2004, 35:1124-1129.
- [17] 张林峰, 赵连成, 周北凡, 等. 男性饮酒与缺血性脑卒中发病关系的研究. 中华流行病学杂志, 2004, 25:954-957.
- [18] Sankai T, Iso H, Shimamoto T, et al. Prospective study on alcohol intake and risk of subarachnoid hemorrhage among Japanese men and women. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24:386-389.
- [19] Tsugane S, Fahey MT, Sasaki S, et al. Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: seven-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Am J Epidemiol*, 1999, 150:1201-1207.
- [20] Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke*, 1995, 26:767-773.
- [21] Kono S, Ikeda M, Tokudome S, et al. Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol*, 1986, 15:527-532.
- [22] Yuan JM, Ross RK, Gao YT, et al. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *BMJ*, 1997, 314:18-23.
- [23] Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke*, 1995, 26:368-372.
- [24] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010, 376:112-123.
- [25] He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med*, 2005, 353:1124-1134.
- [26] Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*, 2006, 114:82-96.
- [27] Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, et al. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation*, 2001, 103:472-475.

(收稿日期:2010-06-17)

(本文编辑:李群)