

特发性室速短期暴露危险因素的病例交叉研究

王均琴 马宁 高仲阳 魏永越 陈峰

【摘要】目的 探索特发性室速(IVT)短期暴露的危险因素。**方法** 采用病例交叉设计,通过广义估计方程对 2007 年 11 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日期间江苏省人民医院和东南大学附属医院 IVT 病例和短期暴露危险因素之间的联系进行分析。**结果** 多因素分析结果显示的危险因素有强体力活动($OR = 2.20, 95\% CI: 1.51 \sim 3.19$)、生气($OR = 1.87, 95\% CI: 1.07 \sim 3.27$)、悲伤($OR = 3.58, 95\% CI: 2.19 \sim 5.84$)、激动($OR = 3.06, 95\% CI: 1.61 \sim 5.83$)、感染($OR = 2.25, 95\% CI: 1.44 \sim 3.50$)。**结论** 强体力活动、生气、悲伤、激动、感染是 IVT 的危险因素。病例交叉研究能有效地识别,并揭示其作用强度。

【关键词】 特发性室速; 危险因素; 病例交叉研究; 广义估计方程

Association between incidence of idiopathic ventricular tachycardia and risk factors with short-term effects: a case-crossover study WANG Jun-qin*, MA Ning, GAO Zhong-yang, WEI Yong-yue, CHEN Feng. *Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

Corresponding author: CHEN Feng, Email: fengchen@njmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the transient risks regarding idiopathic ventricular tachycardia (IVT). **Methods** A symmetric bidirectional case-crossover design was used to estimate the short-term risk of IVT. In the case-crossover design each case served as its own matched control while case-period were compared to two control-periods, 7 days before and after the case-period. Ninety-four subjects were recruited from People's Hospital of Jiangsu Province and Affiliated Hospital of Southeast University from Dec. 2007 to Nov. 2008. Generalized estimating equation, with binomial distributed dependent variable and logit link-function, was used to estimate OR and $95\% CI$. **Results** The risk factors that were associated with IVT would include: physical exertion ($OR = 2.20, 95\% CI: 1.51 \sim 3.19$), in the state of anger ($OR = 1.87, 95\% CI: 1.07 \sim 3.27$) sad feelings ($OR = 3.58, 95\% CI: 2.19 \sim 5.84$), or agitation ($OR = 3.06, 95\% CI: 1.61 \sim 5.83$) and having infection of some kind ($OR = 2.25, 95\% CI: 1.44 \sim 3.50$). **Conclusion** Factors as physical Exertion, in the mood of anger, sadness agitation, having some kind of infection were related to IVT. Case-crossover design seemed to be able to identify the risk factors of IVT and its intensity.

【Key words】 Idiopathic ventricular tachycardia; Risk factor; Case-crossover study; Generalized estimating equation

心血管病已成为我国城乡居民的主要死因^[1]。而很多心血管疾病的直接死因是心律失常。特发性室速(idiopathic ventricular tachycardia, IVT)为常见严重的心动过速之一,是指不伴有明显的器质性心脏病、亦排除代谢或电解质异常以及长QT间期综合征的室性心动过速。IVT不仅见于成年人,也见于儿童。各种危险因素在IVT的发作中起到非常重要

的作用,目前研究比较多的是使用传统方法(病例对照研究或队列研究)研究长期暴露的危险因素,如肥胖、高血压、吸烟和过量钠的摄入^[2],而对短期暴露危险因素如环境的刺激、强体力活动、饱食、情绪、感染等研究很少。本研究旨在运用病例交叉设计方法,研究与IVT发作有关的短期暴露危险因素,估计其作用强度。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.09.024

基金项目:国家自然科学基金(30571619)

作者单位:210029 南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(王均琴、魏永越、陈峰);江苏省人民医院心内科(马宁);东南大学附属医院心内科(高仲阳)

通信作者:陈峰, Email: fengchen@njmu.edu.cn

对象与方法

1. 研究对象:江苏省人民医院和东南大学附属医院 2007 年 11 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日诊断为 IVT 的病例。

2. 调查方法和内容:采用问卷调查法。设计专门的调查表,由经过培训的心内科医生对每个符合要求的病例在入院后第一天进行面对面的调查。一周后如果患者未出院,则就相同的暴露因素再次面对面调查,如果已经出院,则采用电话再次调查。内容包括 IVT 病例的一般情况、环境因素^[3]、强体力活动^[4]、性生活^[5]、吃饭、饱食^[6]、饮酒、吸烟、饮茶、生气^[7]、负面情绪^[8](压抑、悲伤等)、正面情绪(兴奋、激动等)、感染(患感冒等使机体免疫力下降的疾病)等。

3. 研究设计:采用对称双向 (symmetric bidirectional, SBI) 病例交叉设计^[9],即同时在事件发生前后以相同的间隔选择对照期。该设计能够消除因暴露的时间趋势所造成的偏倚,也能消除暴露的变化有一种规则的趋势(如季节性或周期性趋势)或者暴露时间较长时所导致的偏倚。将 IVT 刚发生前的一段时间设定为危险期,研究对象 IVT 发作前的第 7 天同一时间段和发作后的第 7 天同一时间段设定为两个对照期。将危险期内危险因素的暴露频数与对照期内危险因素的暴露频数进行比较。研究变量及危险期的定义见表 1。对照期取两个时间段:对照期 1 为:“疾病发作前第 7 天相同时间段”;对照期 2 为:“疾病发作后第 7 天相同时间段”。

表 1 IVT 病例交叉研究危险期的定义

变量	危险期(疾病发作前)	变量	危险期(疾病发作前)
寒冷刺激	1 h	饱食	1 h
天气闷热	1 h	饮酒	6 h
空气污染	1 h	饮茶	1 h
声音刺激	1 h	吸烟	5 min
强光刺激	1 h	生气	1 h
强体力活动	1 h	负面情绪	1 h
洗澡	5 min	正面情绪	1 h
性生活	2 h	感染	2 d
吃饭	5 min		

4. 样本量估计:根据文献研究心律失常的短暂暴露因素 OR=2.24 为参照^[10],根据 1:r=1:2 配比病例对照研究设计样本含量计算公式^[11]:

$$N = [Z_{\alpha} \sqrt{(1+1/r) \bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1)/r + p_0(1-p_0)}] / (p_1 - p_0)^2$$

$$p_1 = (OR \times p_0) / (1 - p_0 + OR \times p_0), \quad \bar{p} = (p_1 + r p_0) / (1 + r)$$

假设 $\alpha=0.05$, 把握度为 90%, p_0 为对照组阳性暴露率,假设为 12%,计算得病例需 53 人。

5. 质量控制:在广泛复习文献、咨询专家基础上,制定专门调查表并对每个研究变量进行明确定义,制定研究对象的纳入和排除标准。纳入标准:根据临床标准诊断为 IVT,且此次就诊为首次确诊。排除标准:病例有痴呆或失语症等无法回答问题的

症状或病例年龄 < 18 岁。

6. 统计学分析:用 EpiData 3.02 软件建立专门数据库对数据进行管理。SBI 病例交叉设计数据可以看作是纵向数据^[12],研究对象在 IVT 发生前后各观察一小段时间,采用广义估计方程 (generalized estimating equation, GEE) 对数据进行分析,因变量取二项分布,联接函数 (link function) 取 logit。先进行单因素分析,而后将单因素分析结果 $P < 0.15$ 的变量纳入多因素模型进行逐步回归分析。危险期是因变量 $y=1$,对照期如果有 IVT 发作因变量 $y=1$,否则 $y=0$ 。所有分析采用 Stata 9.0 统计软件。

结 果

1. 病例的基本特征:各主要变量赋值见表 2。共调查 IVT 97 例,剔除 3 例未成年人,合格问卷应答 94 例,其中男性 53 例 (56.38%), 女性 41 例 (43.62%); 年龄 18 ~ 84 岁 (49.26 岁 \pm 17.50 岁); 男性身高 171.07 cm \pm 3.52 cm (162 ~ 178 cm), 女性 158.09 cm \pm 4.17 cm (150 ~ 168 cm); 男性体重 70.88 kg \pm 6.39 kg (61 ~ 85 kg), 女性 59.38 kg \pm 5.28 kg (47 ~ 74 kg); 被调查者在对照期 1 发生 IVT 3 次,对照期 2 发生 IVT 1 次;其他一般情况见表 3。两对照期和危险期的短期危险因素分布状况见表 4。危险期和对照期都没有暴露的因素不纳入回归分析。

表 2 变量赋值

变量	赋值	变量	赋值
婚姻状况	已婚=1,未婚=0	家庭收入(万元)	<1=1,1~2, 2~3,4~4
文化程度	文盲或小学=1,初中=2,高中=2,大专及以上=3	职业	工人=1,农民=2, 管理人员=3,离退休=4,其他=5
天气寒冷	是=1,否=0	吃饭	是=1,否=0
天气闷热	是=1,否=0	饱食	是=1,否=0
空气污染	是=1,否=0	饮酒	是=1,否=0
声音刺激	是=1,否=0	饮茶	是=1,否=0
强光刺激	是=1,否=0	吸烟	是=1,否=0
强体力活动	是=1,否=0	生气	是=1,否=0
激动	是=1,否=0	悲伤	是=1,否=0
兴奋	是=1,否=0	内疚	是=1,否=0
性生活	是=1,否=0	压抑	是=1,否=0
洗澡	是=1,否=0	感染	是=1,否=0

2. 单因素分析:单因素 GEE 分析结果显示, $P < 0.15$ 影响因素有:强体力活动、饮浓茶、生气、悲伤、激动、感染(表 5)。

3. 多因素分析:将单因素 GEE 分析结果中 $P < 0.15$ 的影响因素都纳入多因素回归模型,进行逐步回归分析,并按 0.05 水准筛选变量,结果见表 6。

表 3 IVT 研究对象一般情况

指标	例数 (构成比%)	指标	例数 (构成比%)
性别		家庭收入(万元)	
男	53(56.38)	<1	22(23.40)
女	41(43.62)	1~	21(22.34)
文化程度		2~	35(37.23)
文盲或小学	41(43.62)	4~	15(15.96)
初、高中	36(38.30)	家庭成员患 IVT 情况	
大专及以上	17(18.08)	有	2(2.13)
职业		无	88(93.62)
工人	21(22.34)	不详	4(4.25)
农民	12(12.77)	糖尿病	
管理人员	18(19.15)	有	25(26.60)
离退休	23(24.47)	无	59(62.77)
其他	20(21.28)	不详	10(10.64)
本次是否为首次确诊 IVT		高血压	
是	66(70.21)	有	54(57.45)
否	28(29.79)	无	36(38.30)
		不详	4(4.26)

表 4 IVT 研究对象在两对照期和危险期的短期危险因素分布状况

因素	对照期 1		危险期		对照期 2		合计
	暴露 (-)	暴露 (+)	暴露 (-)	暴露 (+)	暴露 (-)	暴露 (+)	
天气寒冷	89	5	83	11	89	5	94
天气闷热	94	0	94	0	94	0	94
空气污染	94	0	94	0	94	0	94
声音刺激	94	0	94	0	94	0	94
强光刺激	94	0	94	0	94	0	94
强体力活动	82	12	67	27	85	9	94
性生活	94	0	92	2	94	0	94
洗澡	94	0	94	0	94	0	94
吃饭	94	0	94	0	94	0	94
饱食	62	32	54	40	55	39	94
饮酒	88	6	75	19	94	0	94
吸烟	84	10	70	24	80	14	94
饮茶	73	21	79	15	75	19	94
激动	90	4	76	18	92	2	94
兴奋	89	5	88	6	91	3	94
生气	86	8	62	32	88	6	94
悲伤	87	7	66	28	83	11	94
内疚	94	0	94	0	94	0	94
压抑	94	0	94	0	94	0	94
感染	91	3	74	20	90	4	94

讨 论

通过对 94 名 IVT 病例的研究,发现诱发 IVT 的短期暴露因素包括强体力活动、情绪的强烈变化等,这与国内外有关心血管疾病研究报道相似^[4,7,8]。但是很多国外研究显示心血管疾病的发生与环境污染有关^[13,14],而本研究尚未提示 IVT 发作与环境污染

表 5 IVT 病例交叉研究 GEE 分析结果(单因素)

因素	GEE			
	OR 值	Z 值	P 值	OR 值(95%CI)
寒冷刺激	1.22	1.12	0.262	0.86 ~ 1.71
强体力活动	1.77	4.05	0.000	1.34 ~ 2.33
性生活	1.26	0.32	0.747	0.31 ~ 5.08
饱食	0.96	0.08	0.935	0.34 ~ 2.72
饮酒	1.23	0.77	0.439	0.72 ~ 2.10
吸烟	1.12	0.60	0.550	0.77 ~ 1.65
饮浓茶	1.35	1.66	0.098	0.95 ~ 1.91
生气	2.07	3.37	0.001	1.36 ~ 3.17
悲伤	1.91	3.37	0.001	1.31 ~ 2.77
激动	2.34	3.85	0.000	1.52 ~ 3.61
感染	1.33	1.65	0.099	0.95 ~ 1.87

表 6 IVT 病例交叉研究 GEE 分析结果(多因素)

因素	GEE			
	OR 值	Z 值	P 值	OR 值(95%CI)
强体力活动	2.20	4.12	0.000	1.51 ~ 3.19
生气	1.87	2.20	0.028	1.07 ~ 3.27
悲伤	3.58	5.10	0.000	2.19 ~ 5.84
激动	3.06	3.40	0.001	1.61 ~ 5.83
感染	2.25	3.57	0.000	1.44 ~ 3.50

有关。目前治疗 IVT 的方法包括药物治疗和射频消融术。药物多为肾上腺素、β受体拮抗剂、抗胆碱能药物等对症处理为主的药物,而这些药物效果差,且长期服用依从性差,药物副作用也多;再者射频消融术,因其费用高,患者难于接受。

病例交叉设计属于非传统病例对照研究方法之一^[15],可广泛用于探索急性健康事件(如心肌梗死、车祸、伤害)的诱发因素,是比较同一研究对象在急性事件发生前一段时间的暴露情况与未发生事件某段时间内的暴露情况,如果暴露与疾病有关,那么事件发生前一段时间的暴露频率应该高于其他时间内的暴露频率^[16]。病例交叉设计的研究对象包含病例和对照两个部分,但两部分的信息均来自于同一个体。其中,“病例部分”被定义为危险期(hazard period),该期是疾病或事件发生前的一段时间;“对照部分”为对照期(control period),该期是指危险期外特定的一段时间。研究就是比较个体危险期和对照期内的暴露信息(如服药、运动等)^[17]。病例交叉设计相当于自身配对设计,避免了病例对照设计中的对照选择偏倚,该设计突出的优点在于能较好的控制那些不随时间变化或变化相对缓慢的混杂因素(如年龄、性别、种族、智商、性情等)。1998 年 Navidi^[9]提出对称双向病例交叉设计(SBI),即同时在疾病发生的危险期前后以相同的间隔选取一段时

间作为对照期,与病例期组成 1:2 配比组,避免了“暴露”的时间趋势所造成的偏倚,特别适用于研究暴露因素与健康事件的关系。传统分析病例交叉设计数据是条件 logistic 回归,但由于病例交叉设计中,个体在对照期同样会发病,这就不符合传统的条件 logistic 回归的应用。有研究证明 SBI 病例交叉设计使用条件 logistic 回归估计的回归系数有偏倚^[18-20],特别是重叠偏倚, Figueiras^[12]提出使用广义估计方程(GEE)。病例交叉设计是通过合理的研究设计,控制不随时间变化或随时间变化缓慢的混杂因素,通过合理的选择对照,控制时间趋势和季节效应方面的混杂因素,克服模型依赖性的缺点,使得结果具有更强稳健性的研究方法。近几年该方法得到众多学者的青睐^[13,14,21],越来越多地被用于有害暴露因素的健康效应研究。

本研究采用对称双向病例交叉设计的理由:传统病例对照设计需要寻找合适的对照,对照选择不当会导致估计偏倚,采用病例交叉设计提高了可比性,避免选择偏倚,特别是避免了遗传、智力、性格等个体特征很强的因素的干扰,同时减少了样本含量。IVT 具有多发现象,适宜采用病例交叉设计。由于 IVT 发生具有一定的季节性,一般是冬春季高于夏秋季,若选取的对照期与危险期间隔时间较短,每一个危险集中气象因素的作用不构成混杂,采用对称的双向病例交叉设计方法,可以消除气象因素长期趋势和季节性的混杂^[9]。

病例交叉设计用于病因学研究尚有一定的局限性:①由于确定不同暴露因素的暴露效应期很难达到最优,因此对效应暴露期长短的确定需要有一定经验;②只适合于复发性、经过治疗后能基本恢复的疾病的病因探索;③对称双向病例交叉设计在疾病发生前后同时选择对照,这就要求所研究的因素在疾病后的暴露水平不受影响,而现实中,行为暴露往往受影响。例如,疾病首次发作后就医,医生可能会嘱咐戒酒,因此患者饮酒的暴露可能少于疾病发作前的暴露频率,这样在疾病发生后选择对照会导致偏倚,故病例交叉设计应谨慎。

参 考 文 献

[1] 马爱群. 内科学. 北京:人民卫生出版社,2001:103.
 [2] 杨舟. 心血管病危险因素的研究概况. 内科, 2008, 4:252-254.
 [3] Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Tucson. *Epidemiology*, 1997, 8: 371-

377.
 [4] Whang W. Physical exertion, exercise and sudden cardiac death in women. *JAMA*, 2006, 295:1399-1403.
 [5] Muller JE. Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol*, 2000, 6: 14-18.
 [6] Lipovetzky N. Heavy meals as a trigger for a first event of the acute coronary syndrome. *IMAJ*, 2004, 6:728-731.
 [7] Strike PC. Triggering of acute coronary syndromes by physical exertion and anger: clinical and sociodemographic characteristics. *Heart*, 2006, 92:1035-1040.
 [8] Lipovetzky N. Emotional events and anger at the workplace as triggers for a first event of the acute coronary syndrome: a case-crossover study. *IMAJ*, 2007, 9:310-315.
 [9] Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics*, 1998, 3:596-605.
 [10] Rich DQ, Kim MH, Turner JR. Association of ventricular arrhythmias detected by implantable cardioverter defibrillator and ambient air pollutants in the St Louis, Missouri metropolitan area. *Occup Environ Med*, 2006, 63:591-596.
 [11] 金丕焕. 医用统计方法. 上海:复旦大学出版社,2003:517.
 [12] Figueiras A. Analysis of case-crossover designs using longitudinal approaches: a simulation study. *Epidemiology*, 2005, 16:239-246.
 [13] Landau L, Murray F, Feldwick M, et al. The relationship between changes in daily air pollution and hospitalizations in Perth, Australia 1992 - 1998: a case-crossover study. *Int J Environ Health Res*, 2006, 16(1):27-46.
 [14] Rosenthal FS. Out-of-hospital cardiac arrest and airborne fine particulate matter: a case-crossover analysis of emergency medical services data in Indianapolis, Indiana. *Environ Health Perspect*, 2008, 5:631-636.
 [15] 陈峰, 易洪刚, 赵杨, 等. 危险度评价中的非传统病例-对照研究. *中国卫生统计*, 2004, 5:962-966.
 [16] Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*, 1991, 133 (2):144-153.
 [17] 张政, 詹思延. 病例交叉设计. *中华流行病学杂志*, 2001, 22 (4):304-306.
 [18] Navidi W, Weinhandl E. Risk set sampling for case-crossover designs. *Epidemiology*, 2002, 13:100-105.
 [19] Greenland S. A unified approach to the analysis of case-distribution(case-only) studies. *Stat Med*, 1999, 18:1-15.
 [20] Vines SK, Farrington CP. Within-subject exposure dependency in case-crossover studies. *Stat Med*, 2001, 20:3039-3049.
 [21] Stafoggia M. Factors affecting in-hospital heat-related mortality: a multi-city case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health*, 2008, 62:209-215.

(收稿日期:2009-02-07)

(本文编辑:张林东)