

基线心率对中国北方成年人群全因死亡率的影响

陈冀 陈朔华 刘星 张彩凤 姚涛 杨慧 王剑利 吴寿岭

【摘要】 目的 探讨基线心率水平对人群全因死亡的影响。方法 选取参加 2006—2007 年度开滦集团健康体检有完整心电图资料且心率在 40~120 次/分、无心肌梗死和脑卒中病史 93 716 人为研究对象,研究随访期为 2006 年 7 月至 2010 年 12 月,平均随访时间(47.5±4.3)个月,随访期间每 6 个月收集一次全因死亡事件。结果 (1)总人群心率 60~69 次/分组累积死亡率最低为 1.61%;男性心率 60~69 次/分组累积死亡率最低为 1.78%;女性心率<50 次/分组中没有发生全因死亡事件,80~89 次/分组累积死亡率最低为 0.60%。(2)Cox 风险比例模型结果显示总人群心率 70~79 次/分组、80~89 次/分组、90~99 次/分组和≥100 次/分组发生全因死亡的 RR 值(95%CI)分别为 1.187(1.039~1.336)、1.392(1.185~1.636)、1.733(1.404~2.139)和 2.716(2.171~3.398),男性人群各心率组发生全因死亡的 RR 值(95%CI)分别为 1.227(1.067~1.410)、1.481(1.254~1.750)、1.754(1.406~2.188)、2.831(2.245~3.571),女性人群以心率 80~89 次/分组作为对照组,心率 60~69 次/分组、70~79 次/分组和≥100 次/分组发生全因死亡的 RR 值(95%CI)分别为 0.671(0.568~0.793)、0.825(0.703~0.970)、1.925(1.512~2.453)。结论 心率≥70 次/分后,随心率增加发生全因死亡事件率增加。心率与发生全因死亡的风险比呈 J 形曲线关系。

【关键词】 心率;全因死亡;队列研究

Relationship between baseline heart rate and all-cause death in general population CHEN Ji¹, CHEN Shuo-hua², LIU Xing², ZHANG Cai-feng³, YAO Tao⁴, YANG Hui², WANG Jian-li², WU Shou-ling². 1 Convalescent Home of Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China; 2 Kailuan General Hospital; 3 Hebei United University; 4 Linxi Hospital of Kailuan General Hospital
Corresponding author: WU Shou-ling, Email: drwusl@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between baseline heart rate (HR) and all-cause death (ACD) in general population. **Methods** 93 716 workers with heart rate between 40 bpm/min–120 bpm/min and without histories of stroke were selected from the ‘2006–2007 health examination records’ in Kailuan and completed the electrocardiogram exam. Related information were also gathered. These subjects were followed up from July 2006 to December 2010, with the mean time of follow-up as 47.5±4.3 months. During the follow-up period, the occurrence of all-cause death was observed every half a year. **Results** (1) The lowest cumulative mortality rate was 1.61% in the group with 60–69 bpm/min. The lowest cumulative mortality rate was 1.78% in the group of 60–69 bpm/min in men. There was no death events observed in women with less than 50 bpm/min and the lowest cumulative mortality rate was 0.60% in the group of 80–89 bpm/min in women. (2) Data from Cox proportional hazard regression analysis showed that the RR(95%CI) of cumulative mortality rates in general population were 1.187(1.039–1.336), 1.392(1.185–1.636), 1.733(1.404–2.139) and 2.716(2.171–3.398) in the groups of 70–79, 80–89, 90–99 and ≥100 bpm/min, respectively. The RRs(95%CI) of cumulative mortality in men were 1.227(1.067–1.410), 1.481(1.254–1.750), 1.754(1.406–2.188) and 2.831(2.245–3.571) respectively. In women, when comparing with the group of 80–89 bpm/min, the RRs(95%CI) of all-cause death were 0.671(0.568–0.793), 0.825(0.703–0.970) and 1.925(1.512–2.453) respectively in the groups of 60–69, 70–79 and ≥100 bpm/min. **Conclusion** When HR exceeding ≥70 bpm/min, the increase of HR would also increase the rate of ACD. Results of our study also showed a J-shaped curve relation between HR and mortality.

【Key words】 Heart rate; All-cause death; Cohort study

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.06.020

作者单位: 063000 唐山, 开滦总医院康复医院(陈冀); 开滦总医院(陈朔华、刘星、杨慧、王剑利、吴寿岭); 河北联合大学研究生院(张彩凤); 开滦林西医院(姚涛)

通信作者: 吴寿岭, Email: drwusl@163.com

流行病学研究表明,心率增快是冠心病及心血管病死亡、全因死亡的危险因素。而这些相关研究对象大多来自西方人群,如 Framingham 研究发现心率与死亡率之间呈线性关系^[1]; Chicago 研究的三个队列也证实心率与猝死呈 U 形曲线关系^[2]; 日本人群研究显示心率与死亡率呈 J 形曲线^[3]。目前国内鲜有心率对全因死亡的队列研究报道^[4]。为此,本研究根据开滦研究资料(心脑血管及其相关疾病的危险因素和干预)分析了心率对人群全因死亡的影响,以确定心率与我国北方人群全因死亡的关系。

对象与方法

1. 研究对象:2006 年 7 月至 2007 年 10 月由开滦总医院及林西医院、赵各庄医院、唐家庄医院、范各庄医院、荆各庄医院、吕家坨医院、林南仓医院、钱家营医院、马家沟医院和开滦医院分院共 11 家医院对开滦集团在职及离退休职工体检,并收集相关资料。研究对象纳入标准为参加此期间健康查体的开滦集团职工,且心率 40~120 次/分并有心电图完整记录者。排除标准为非窦性心律(包括起搏心律、房颤或房扑、房室传导阻滞)者;既往有心肌梗死、脑卒中病史者;服用对心率有影响的药物(β 受体阻滞剂)者;参加健康体检后 1 个月内意外原因死亡者。

2. 观察随访和病例的确定:以完成 2006 年 7 月至 2007 年 10 月健康体检时点为随访起点,末次随访时间为 2010 年 12 月 31 日,以全因死亡为终点事件。全因死亡的定义为随访期间由于任何病因(除意外伤害)引起的死亡。随访时间每半年由经培训合格的医务人员到 11 家医院记录研究对象的终点事件。另外,自 2010 年开始,每半年经开滦医保中心收录一次观察对象在上述 11 家医院以外医疗单位就诊的信息,并收集发生终点事件者的住院信息。所有诊断均由专业医师根据住院病历确认,随访终点按国际疾病分类 ICD-10 进行编码。

3. 心电图及其他相关检测:研究对象的心率以体检时心电图记录明尼苏达编码测定为准。研究对象在安静环境下休息 5 min 后,平卧位测 12 导联心电图,选择标 II 导联连续描记 5 个 RR 间期,以平均 RR 间期计算心率。血压测量、生化指标测定见文献^[5]。

4. 统计学分析:健康体检数据均由各医院终端录入,通过网络上传至开滦总医院计算机室服务器,形成 oracle 数据库,由程序导出形成 DBF 格式文件,采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。甘油三酯(TG)呈偏态分布,经对数转换后进行统计分析。计量资

料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较用 LCD 检验;计数资料用百分数表示,组间比较用 χ^2 检验;用寿命表法计算不同心率组死亡事件的累积发生率,并用 log-rank 检验比较不同心率组累积全因死亡率的差异;用 Cox 比例风险回归模型分析影响全因死亡事件的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线特征:在健康查体的 101 510 名职工中,剔除未描记心电图者 2653 人,心率 < 40 次/分和 > 120 次/分者 98 人,心电图证实为房颤、房室传导阻滞或影响起搏心律者 1298 人,有心肌梗死和脑卒中病史者 3471 人,服用 β 受体阻滞剂者 274 人,随访时间 1 个月内即发生死亡事件者 2 人,最终纳入研究队列 93 716 人。其中男性 74 424 人,女性 19 292 人,平均年龄 (51.3 ± 12.5) 岁。研究对象心率均值为 (72.0 ± 11.1) 次/分,女性为 (72.7 ± 10.5) 次/分,男性为 (71.8 ± 11.2) 次/分。将研究对象按基线心率分 7 组,即 < 50 、 $50 \sim 59$ 、 $60 \sim 69$ 、 $70 \sim 79$ 、 $80 \sim 89$ 、 $90 \sim 99$ 、 ≥ 100 次/分组,比较组间一般资料和血生化指标显示随心率增加研究对象的 SBP、DBP、TC、TG、BMI 的水平呈逐渐升高趋势,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2. 不同心率组间累积发生全因死亡率比较:人群平均随访时间为 (47.5 ± 4.3) 个月。随访期(2006 年 7 月至 2010 年 12 月)内发生全因死亡 1561(女性 123、男性 1438)例。采用寿命表法计算不同心率组全因死亡事件的累积发生率,心率(次/分) < 50 、 $50 \sim 59$ 、 $60 \sim 69$ 、 $70 \sim 79$ 、 $80 \sim 89$ 、 $90 \sim 99$ 和 ≥ 100 组的死亡例数分别为 14、133、431、503、249、123 和 108 例,累计死亡率分别为 3.01%、1.83%、1.61%、1.85%、2.29%、3.54% 和 6.21%。各心率组男性死亡例数分别为 14、125、390、462、234、112 和 101 例,累计死亡率分别为 3.36%、1.99%、1.78%、2.18%、2.71%、4.06% 和 7.21%;女性除 < 50 组无全因死亡事件,其余各心率组死亡例数分别为 8、41、41、15、11 和 7 例,累计死亡率分别为 0.80%、0.89%、0.65%、0.60%、1.29% 和 1.88%。经 log-rank 检验,各组间累积全因死亡率差异有统计学意义(总人群 $\chi^2 = 212.839$, $P < 0.001$; 女性 $\chi^2 = 14.054$, $P = 0.029$; 男性 $\chi^2 = 202.771$, $P < 0.001$),见图 1。

3. 影响全因死亡事件的 Cox 比例风险模型分析:以全因死亡作为因变量,心率 $60 \sim 69$ 次/分组为

表 1 研究对象的基线资料

变量	心率组(次/分)						
	<50	50~59	60~69	70~79	80~89	90~99	≥100
例数(女/男)	537(55/482)	8898(1338/7560)	31 721(6401/25 320)	32 969(7 441/25 528)	13 057(2 777/10 280)	4328(859/3463)	2212(421/1791)
年龄(岁)	56.39±13.34	53.58±12.58 ^a	51.51±12.23 ^{a,b}	50.32±12.18 ^{a,b,c}	50.71±12.79 ^{a,b,c,d}	51.95±13.43 ^{a,b,c,d,e}	52.7±13.24 ^{a,b,c,d,e,f}
SBP(mm Hg)	128.33±20.17	126.96±20.46 ^a	128.09±20.05 ^{a,b}	130.46±20.28 ^{a,b,c}	134.30±21.41 ^{a,b,c,d}	138.63±22.59 ^{a,b,c,d,e}	141.57±23.24 ^{a,b,c,d,e,f}
DBP(mm Hg)	79.37±9.56	80.40±10.83 ^a	81.92±11.09 ^{a,b}	83.69±11.62 ^{a,b,c}	85.73±12.3 ^{a,b,c,d}	87.54±12.97 ^{a,b,c,d,e}	89.38±13.42 ^{a,b,c,d,e,f}
FBG(mmol/L)	5.06±1.21	5.16±1.20	5.28±1.30 ^{a,b}	5.48±1.62 ^{a,b,c}	5.77±2.05 ^{a,b,c,d}	6.09±2.47 ^{a,b,c,d,e}	6.39±2.84 ^{a,b,c,d,e,f}
TC(mmol/L)	4.82±1.15	4.90±1.13	4.89±1.12	4.95±1.14 ^{a,b,c}	5.05±1.19 ^{a,b,c,d}	5.11±1.23 ^{a,b,c,d,e}	5.05±1.29 ^{a,b,c,d}
TG(mmol/L)	0.10±0.54	0.16±0.58 ^a	0.25±0.60 ^{a,b}	0.33±0.61 ^{a,b,c}	0.40±0.64 ^{a,b,c,d}	0.44±0.63 ^{a,b,c,d,e}	0.44±0.64 ^{a,b,c,d,e,f}
LDL-C(mmol/L)	2.48±0.96	2.39±0.95 ^a	2.36±0.89 ^{a,b}	2.33±0.90 ^{a,b,c}	2.33±0.94 ^{a,b,c}	2.35±0.97 ^{a,b}	2.27±0.92 ^{a,b,c,d,e,f}
HDL-C(mmol/L)	1.55±0.38	1.54±0.40	1.54±0.40	1.54±0.39	1.56±0.41 ^{b,c,d}	1.59±0.44 ^{a,b,c,d,e}	1.62±0.45 ^{a,b,c,d,e,f}
BIM(kg/m ²)	24.41±3.22	24.56±3.29	24.91±3.36 ^{a,b}	25.13±3.49 ^{a,b,c}	25.29±3.67 ^{a,b,c,d}	25.20±3.79 ^{a,b,c}	24.84±3.95 ^{a,b,c,d,e,f}
吸烟史	226(43.88)	3723(43.36)	12 506(40.50)	12 315(38.22)	4998(39.66)	1623(39.36)	648(30.58)
饮酒史	109(21.12)	1631(18.97)	5 641(18.26)	5 637(17.49)	2250(17.66)	747(17.77)	347(16.07)

注: ^a 与 <50 组, ^b 50~59 组, ^c 60~69 组, ^d 70~79 组, ^e 80~89 组, ^f 90~99 组比较, 均 P<0.05

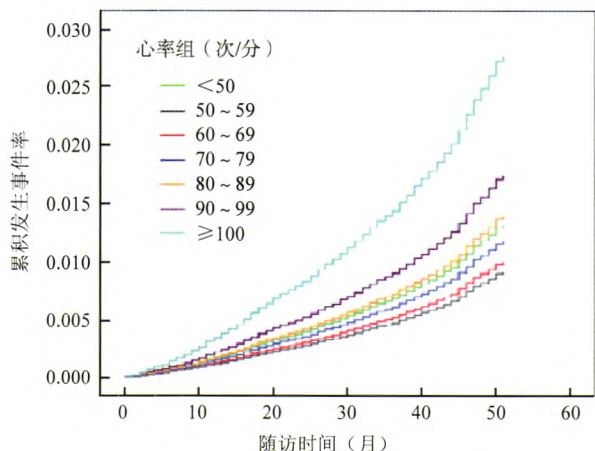


图 1 不同心率组累积发生全因死亡事件率

对照,校正年龄、BMI、SBP、TC、TG、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟史、饮酒史。总人群心率<50、50~59、70~79、80~89、90~99和≥100次/分组发生全因死亡的RR值(95%CI)分别为0.897(0.747~2.257)、1.298(0.732~1.099)、1.187(1.039~1.336)、1.392(1.185~1.636)、1.733(1.404~2.139)和2.716(2.171~3.398);男性以心率60~69次/分组为对照组,各心率组发生全因死亡的RR值(95%CI)分别为1.383(0.795~2.405)、0.901(0.729~1.113)、1.227(1.067~1.410)、1.481(1.254~1.750)、1.754(1.406~2.188)、2.831(2.245~3.571);女性以心率80~89次/分组作为对照,50~59、70~79、90~99和≥100组的RR值(95%CI)分别为0.922(0.526~1.615)、0.671(0.568~0.793)、0.825(0.703~0.970)、1.188(0.941~1.500)、1.925(1.512~2.453),见图2。

讨论

心率是心血管系统中最易精确测

量和获得的参数,也是评估患者心血管状态最直接有效的指标之一。长期以来人们更多关注糖代谢异常、血脂异常、高血压以及吸烟等危险因素对死亡的影响^[6],而心率与发生心血管疾病的关系却未予以足够重视。Framingham、NHANES 和 Chicago Heart Association 为代表的流行病学研究发现,心率增快与死亡率密切相关,且心率与年龄、吸烟同样是重要的全因死亡预测因子^[7-10]。

本研究总人群心率<50、50~59、60~69、70~79、80~89、90~99和≥100次/分组的累积死亡率分别为3.01%、1.83%、1.61%、1.85%、2.29%、3.54%和6.21%,其中心率在60~69次/分之间的死亡率最低,与Fujiura等^[3]研究日本普通人群心率的结果相似。本研究男性人群心率<50、50~59、60~69、70~79、80~89、90~99和≥100次/分组的累积死亡率分别为3.36%、1.99%、1.78%、2.18%、2.71%、4.06%和7.24%,其中心率在60~69次/分之间死亡率最低;女性人群心率50~59、60~69、70~79、80~89、90~99和≥100次/分组的累积死亡率分别为0.80%、0.89%、0.65%、0.60%、1.29%和1.88%。女性心率<50次/分时,无全因死亡事件发生,可能与本组研究对象较少有关,而心率80~89次/分组发生

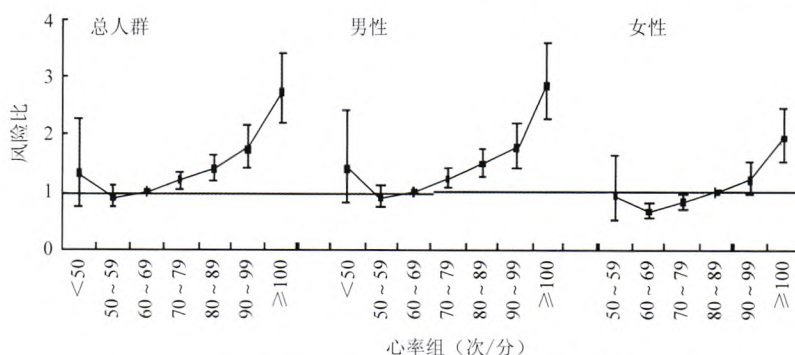


图 2 总人群、男性和女性不同心率发生全因死亡风险比

死亡率最低,提示男性的最适心率低于女性。相同心率组中女性累积死亡率均低于男性。

研究人群中随着心率升高,传统的心血管危险因素也增多。校正年龄、性别、SBP、TC、TG、FBG、HDL-C、LDL-C 等可能影响死亡的因素后,心率 < 50 次/分时 $RR=1.298$, 风险有所增加; 心率在 50 ~ 59 次/分时,发生全因死亡的风险最低,但两组的差异无统计学意义; 心率 ≥ 70 次/分时,各种原因死亡的风险随心率升高而递增,心率 > 90 次/分的人群全因死亡危险性显著增加; 心率 ≥ 100 次/分,发生全因死亡的风险是心率 60 ~ 69 次/分的 2.731 倍。麦劲壮等^[4]的研究将心率分为 < 50、50 ~ 59、60 ~ 89、90 ~ 99 和 ≥ 100 次/分组,以 60 ~ 89 次/分组作为对照, RR 值分别为 0.76、0.87、1.33 和 1.48, 显示随心率增加全因死亡亦有显著增加的趋势。本研究也证实 Fujiura 等^[3]研究结论: 心率 < 60 次/分,不增加死亡率的风险,心率与发生全因死亡的风险比呈 J 形曲线关系。

本研究男性人群心率 < 50、50 ~ 59、70 ~ 79、80 ~ 89、90 ~ 99 和 ≥ 100 次/分组发生全因死亡事件的 RR 值分别为 1.383、0.901、1.227、1.481、1.754 和 2.831, 心率对男性全因死亡的预测作用较女性显著,心率 ≥ 70 次/分后有明显随心率的增加死亡事件发生的危险度增加的趋势。女性人群心率在 80 ~ 89 次/分组的死亡率最低且作为对照组,50 ~ 59、60 ~ 69、70 ~ 79 次/分组的 RR 值为 0.922、0.671 和 0.825。女性心率在 90 ~ 99 和 ≥ 100 次/分组,其 RR 值分别为 1.546 和 1.613。表明男性和女性的心率与发生全因死亡的风险比均呈 J 形曲线关系,与国内外研究结论一致^[11-14], 心率对男性全因死亡的影响更显著。

静息心率作为自主神经功能的指标,自主神经功能失调,交感神经活性增强,刺激 α 肾上腺素或 β 肾上腺素能受体,引起血管收缩和胰岛素抵抗,进而导致血压、血脂和血糖升高^[15-19]。有研究表明,心率与血浆炎症标志物、纤维蛋白原相关,心率增快全因死亡增加^[20]; 另外, β 受体阻滞剂的应用可以降低交感神经活性、减慢心率,有利于改善心室重构,改善心血管患者的生活质量和预后,延缓生存期,从另一方面证实心率增快可能导致全因死亡的危险增加^[21]。

本研究的不足在于企业人群男性比例大于女性,可能存在选择偏倚。另外,未将死因分类,特别是心率对不同死因会产生不同的影响。虽然考虑到药物对心率的影响,但未完全校正可能影响心率的其他因素,如糖尿病、甲状腺功能亢进等。总之,本研究表明心率 ≥ 70 次/分后,随心率增加发生全因死

亡事件率增加。心率与发生全因死亡的风险比呈 J 形曲线关系。心率对中国北方男性人群全因死亡的预测作用强于女性。

参考文献

- [1] Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 1985, 109(4): 876-885.
- [2] Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 1980, 112(6): 736-749.
- [3] Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, et al. Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54(5): 495-500.
- [4] Mai JZ, Zhao LC, Liu XQ, et al. Association between heart rate and all-cause death and coronary event in the Chinese cohort: 16 years follow up results. *Chin J Cardiol*, 2009, 37(8): 750-753. (in Chinese) 麦劲壮, 赵连成, 刘小清, 等. 心率与全因死亡及冠心病事件关系的队列人群研究. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(8): 750-753.
- [5] Zhu J, Wu SL, Wang YX, et al. The risk predictive value of high sensitivity C-reactive protein level for new hemorrhagic stroke events. *Chin J Intern Med*, 2010, 49(6): 469-472. (in Chinese) 朱婕, 吴寿岭, 王艳秀, 等. 高敏 C 反应蛋白对新发脑出血风险的预测价值. *中华内科杂志*, 2010, 49(6): 469-472.
- [6] Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*, 2007, 356(23): 2388-2398.
- [7] Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990, 65(9): 547-553.
- [8] Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*, 1991, 121(1 Pt 1): 172-177.
- [9] Greenland P, Davignus ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol*, 1999, 149(9): 853-862.
- [10] Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. Finland, Italy, Netherlands, Elderly. *Eur Heart J*, 2001, 22(7): 573-579.
- [11] Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. NIPPONDATA80 Research Group. Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J*, 2004, 147(6): 1024-1032.
- [12] Jouven X, Escolano S, Celermajer D, et al. Heart rate and risk of cancer death in healthy men. *PLoS One*, 2011, 6(8): e21310. Epub 2011 Aug 3.
- [13] Cheng YJ, Macera CA, Church TS, et al. Heart rate reserve as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*, 2002, 34(12): 1873-1878.
- [14] Benetos A, Rudnichi A, Thomas F. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*, 1999, 33(1): 44-52.
- [15] Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, et al. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension*, 1993, 21(5): 618-623.
- [16] Palatini P, Mos L, Santonastaso M, et al. Resting heart rate as a predictor of body weight gain in the early stage of hypertension. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(3): 618-623.
- [17] Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*, 1996, 334(6): 374-381.
- [18] Shimazu T. Innervation of the liver and glucoregulation: roles of the hypothalamus and autonomic nerves. *Nutrition*, 1996, 12(1): 65-66.
- [19] Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia*, 2000, 43(5): 533-549.
- [20] Jensen MT, Marott JL, Allin KH, et al. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(1): 102-108.
- [21] Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J*, 2010, 31(5): 552-560.

(收稿日期: 2013-01-16)

(本文编辑: 张林东)