

· 临床研究 ·

24 h 平均心率对老年冠心病患者全因死亡的影响

闻静^{1*}, 王蔚华¹, 陈卫平¹, 刘健²

(北京市海淀医院:¹ 老年内科,² 心功能室, 北京 100080)

【摘要】目的 探讨 24 h 平均心率(AHR)对老年冠心病(CHD)患者全因死亡的影响。**方法** 连续入选 2010 年 6 月至 2012 年 6 月在北京市海淀医院老年内科住院的老年 CHD 患者 262 例。根据出院前 24 h 动态心电图(holter)检查,以 24 h AHR 75 次/min 为切点分为 24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组 71 例和 24 h AHR $<$ 75 次/min 组 191 例。对入选患者进行随访,2010 年 12 月 1 日开始,每 6 个月进行一次,至 2016 年 6 月 31 日结束,以全因死亡为主要研究终点。收集并比较患者出院前 24 h 的基线资料、化验指标,以及随访期间的死亡原因。采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析。根据数据类型,组间比较采用 *t* 检验、Wilcoxon 秩和检验或 χ^2 检验。组间累计生存率分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线。采用多因素 Cox 比例风险模型评价随访期间 CHD 患者全因死亡的各种可能危险因素。**结果** 入选患者中位随访 40.7 个月,患者资料完整。与 24 h AHR $<$ 75 次/min 组比较,24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组患者白细胞计数、低密度脂蛋白胆固醇和尿微量白蛋白显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访期间患者总死亡率为 6.87%(18/262)。与 24 h AHR $<$ 75 次/min 组比较,24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组患者全因死亡率[15.49%(11/71) *vs* 3.66%(7/191), $P=0.002$]、CHD 死亡率[9.86%(7/71) *vs* 1.57%(3/191), $P=0.005$]均显著升高,差异有统计学意义。Kaplan-Meier 生存分析显示,24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组患者累计生存率显著低于 24 h AHR $<$ 75 次/min 组($P=0.001$)。多因素 Cox 比例风险模型分析显示,校正混杂因素后,24 h AHR $\geq$ 75 次/min($HR=4.604$, 95% *CI* 1.343~15.784; $P=0.015$)和吸烟($HR=3.943$, 95% *CI* 1.009~15.412; $P=0.049$)是老年 CHD 患者全因死亡的独立危险因素。**结论** 24 h AHR $\geq$ 75 次/min 的老年 CHD 患者全因死亡率明显升高,通过控制 24 h AHR 和戒烟可能会降低老年 CHD 患者全因死亡率。

【关键词】 老年人;冠心病;平均心率;全因死亡

【中图分类号】 R592;R541

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.058

Impact of average heart rate over 24-hour on all-cause death in elderly patients with coronary heart disease

WEN Jing^{1*}, WANG Wei-Hua¹, CHEN Wei-Ping¹, LIU Jian²

(¹Department of Geriatrics, ²Office of Cardiac Function, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect of 24-hour average heart rate (AHR) on all-cause mortality in elderly patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 262 elderly CHD patients admitted in our hospital from June 2010 to June 2012 were recruited in this study. According to the results of 24-hour ambulatory electrocardiography (Holter examination) before discharge, they were divided into 24 h AHR $\geq$ 75 times/min group ($n=71$) and 24 h AHR $<$ 75 times/min group ($n=191$) at the cut point of 75 times/min. The follow-up was carried out from December 1, 2010 to June 31, 2016, at an interval of 6 months, with all-cause death as the main endpoint. Their baseline data and laboratory indicators 24 h before discharge and causes of death during follow-up were collected and compared. SPSS statistics 19.0 was used to analyze the data. According to the data type, Student's *t* test, Wilcoxon rank sum test and Chi-square test were used for comparison between groups. Kaplan-Meier survival curve was plotted to analyze the cumulative survival rate between groups. Multivariate Cox proportional hazard model was applied to evaluate the risk factors of all-cause mortality in CHD patients during follow-up. **Results** The median period of follow-up was 40.7 months, and whole data of these patients were collected. Compared with the 24 h AHR $<$ 75 times/min group, the 24 h AHR $\geq$ 75 times/min group had significantly higher white blood cell count, serum level of low-density lipoprotein cholesterol and urinary content of microalbumin ($P<0.05$). The total mortality rate during follow-up was 6.87%(18/262). The all-cause mortality rate [15.49%(11/71) *vs* 3.66%(7/191);

收稿日期: 2018-11-26; 接受日期: 2018-12-19

通信作者: 闻静, E-mail: wen_6k@sina.com

$P=0.002$] and CHD mortality [9.86%(7/71) vs 1.57%(3/191); $P=0.005$] was obviously increased in the 24 h AHR ≥ 75 times/min group than the 24 h AHR <75 times/min group. Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative survival rate of patients with 24 h AHR ≥ 75 times/min was statistically lower than that of the patients with 24 h AHR <75 times/min ($P=0.001$). Multivariate Cox proportional hazard model analysis showed that after adjustment for confounding factors, 24 h AHR ≥ 75 times/min ($HR=4.604$, 95%CI 1.343–15.784; $P=0.015$) and smoking ($HR=3.943$, 95%CI 1.009–15.412; $P=0.049$) were determined as independent risk factors for all-cause death in the elderly CHD patients. **Conclusion** The all-cause mortality is significantly increased in the elderly CHD patients with 24 h AHR ≥ 75 times/min. So, the mortality may be reduced by controlling 24 h AHR and quitting smoking.

【Key words】 aged; coronary disease; average heart rate; all-cause death

Corresponding author: WEN Jing, E-mail: wen_6k@sina.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病,简称冠心病(coronary heart disease, CHD)。目前,尽管临床上对CHD的诊断和治疗水平不断提高,但CHD仍是严重威胁人类健康的重要疾病。尤其随着人口老龄化,动脉粥样硬化发病率逐步提高,同时死亡率也相应上升。《中国心血管病报告2016》显示,2015年中国城市居民CHD病死率为110.67/10万,农村居民CHD病死率为110.91/10万^[1]。心率达标是减低CHD患者心血管事件发生率、再住院率、病死率的重要手段^[2]。一项纳入87个研究的Meta分析显示,静息心率每增加10次/min,CHD风险增加7%,猝死风险增加9%,心力衰竭风险增加18%,心血管事件风险增加15%,全因死亡风险增加17%^[3]。Ho等^[4]研究发现,对于稳定型心绞痛患者,心率 ≥ 70 次/min是主要心血管事件的独立预测因子,且主要心血管事件风险增加8%。陈韵岱等^[5]进行的亚太多国多中心的研究发现,CHD心绞痛患者平均静息心率与心血管复合事件密切相关。但是对于老年CHD患者24 h平均心率(average heart rate, AHR)与全因死亡风险的关系尚无报道。本研究将探讨24 h AHR对老年CHD患者全因死亡相关因素的分析,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选2010年6月至2012年6月在北京市海淀区医院老年内科住院的老年CHD患者262例,年龄60~91(71.6 $\pm$ 8.1)岁,男性99例,女性163例。行相关病史记录及临床检查与治疗,以75次/min为切点将患者分为24 h AHR ≥ 75 次/min组71例和24 h AHR <75 次/min组191例。CHD至少满足下列项目中的1项。(1)冠状动脉造影或冠状动脉CT检查明确诊断(至少1支或1支以上主要冠状动脉或分支的血管内径狭窄 $\geq 50\%$);(2)既往有陈旧性心肌梗死病史,心电图连续2个导联显示异常Q

波,和(或)既往有心肌坏死生化标志物(肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶和肌钙蛋白)升高,和(或)之前行介入治疗或外科冠状动脉血运重建。排除标准:(1)不具有完整的认知和行为能力或不配合完成相关检查项目;(2)急性心肌梗死;(3)中重度肝肾功能不全;(4)血流动力学不稳定或合并严重心律失常(如病态窦房结综合征,Ⅱ度以上房室传导阻滞);(5)合并有其他代谢性疾病如甲状腺功能异常等;(6)晚期肿瘤。

1.2 方法

入院患者均经详细询问病史,包括高血压、2型糖尿病、高脂血症、CHD、吸烟史及治疗史;体格检查(体质量指数=体质量/身高²,单位kg/m²);收集入院期间化验指标,包括血常规、血生化等。完善心脏超声检查,获取左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。出院前1~2 d完成24 h动态心电图检查,获取24 h AHR。嘱其避免电磁干扰,不可洗澡,轻体力活动,避免剧烈运动和情绪大波动。

1.3 随访

2010年12月1日开始随访,每6个月进行一轮随访,至2016年6月31日截止,中位随访40.7个月,完成全程随访,患者资料完整。随访方式包括电话、信函和门诊预约,随访内容包括心功能情况、复发心绞痛情况、服用常规药物的依从性及死亡情况,死亡原因资料源于门急诊病历、死亡小结及电话随访对死亡原因的记录,包括CHD、脑血管疾病(cerebrovascular disease, CD)、呼吸系统疾病(respiratory disease, RD)及其他疾病。CHD死因包括致死性心肌梗死、左心衰竭、心脏破裂、致死性心律失常(如室颤)和猝死;CD死因包括脑出血、脑梗死、脑栓塞;RD死因包括肺部感染、肺出血、呼吸衰竭;其他为除上述死因之外的其他系统疾病。全因死亡指随访期间任何原因导致的死亡。疾病等按照国际疾病分类第10版对死亡原因进行编码分类,参加调查的人员经培训合格上岗,由2名医师进行数据录入和随访信息登记记录,并互相查校,避免人为误差。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析。计量资料呈正态分布者采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;呈偏态分布者用中位数 M 和四分位数间距(Q_1, Q_3)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用例数(百分率)表示,组间比较用 χ^2 检验。组间累计生存率分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线。采用多因素 Cox 比例风险模型评价随访期间 CHD 患者全因死亡的各种可能危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较

2 组患者出院前 24 h 年龄、性别、体质量指数、吸烟、原发性高血压、糖尿病、脑梗死及服用阿司匹林、他汀类药物、 β 受体阻滞剂比例差异均无统计学意义($P>0.05$;表 1),具有可比性。

2.2 2 组患者临床指标比较

与 24 h AHR<75 次/min 组比较,24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组患者白细胞计数、低密度脂蛋白胆固醇和尿微量白蛋白显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

2.3 2 组患者死亡发生率比较

纳入患者总全因死亡率为 6.87%(18/262)。死因顺序依次为 CHD 10 例(3.82%)、CD 5 例(1.91%)、RD 1 例(0.38%)、其他 2 例(0.76%)。与 24 h AHR<75 次/min 组比较,24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组患者全因死亡率及 CHD 死亡率显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),其他死亡原因比较差异无统计学意义($P>0.05$;表 3)。

2.4 生存分析

Kaplan-Meier 生存分析显示,24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组累计生存率显著低于 24 h AHR<75 次/min 组,差异有统计学意义($P=0.001$;图 1)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	24 h AHR $\geq$ 75 times/min group	24 h AHR <75 times/min group	<i>P</i> value
	(<i>n</i> = 71)	(<i>n</i> = 191)	
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	70.6 $\pm$ 5.8	71.9 $\pm$ 8.8	0.172
Female[<i>n</i> (%)]	41(57.74)	122(63.87)	0.363
Body mass index (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.09 $\pm$ 4.54	24.32 $\pm$ 3.96	0.179
Smoking[<i>n</i> (%)]	35(49.30)	70(36.65)	0.063
Hypertension[<i>n</i> (%)]	47(66.20)	137(71.73)	0.384
Diabetes mellitus[<i>n</i> (%)]	12(16.90)	46(24.08)	0.213
Cerebral infarction[<i>n</i> (%)]	12(16.90)	28(14.66)	0.654
Aspirin[<i>n</i> (%)]	69(97.18)	189(98.95)	0.297
Statins[<i>n</i> (%)]	70(98.59)	189(98.95)	1.000
Beta-blockers[<i>n</i> (%)]	59(83.10)	171(89.53)	0.562

表 2 2 组患者临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical indices between two groups

Group	<i>n</i>	WBC	Blood glucose	LDL-C	SCr	MAU[mg/L,	LVEF
		($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	<i>M</i> (Q_1, Q_3)]	(% , $\bar{x}\pm s$)
24 h AHR $\geq$ 75 times/min	71	7.31 $\pm$ 4.06	5.75 $\pm$ 1.03	2.69 $\pm$ 0.65	80.53 $\pm$ 49.41	7.5(3.7, 21.5)	58.89 $\pm$ 16.41
24 h AHR<75 times/min	191	6.03 $\pm$ 1.57	5.88 $\pm$ 2.22	2.27 $\pm$ 0.57	72.03 $\pm$ 25.17	3.7(2.4, 13.4)	62.52 $\pm$ 7.96
<i>P</i> value		0.045	0.525	<0.001	0.170	0.001	0.077

AHR: average heart rate; WBC: white blood cell; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SCr: serum creatinine; MAU: microalbuminuria; LVEF: left ventricular ejection fraction.

表 3 2 组患者死亡发生率比较

Table 3 Comparison of mortality between two groups [*n*(%)]

Group	<i>n</i>	CHD	CD	RD	Other	Total
24 h AHR $\geq$ 75 times/min	71	7(9.86)	3(4.22)	0(0.00)	1(1.41)	11(15.49)
24 h AHR<75 times/min	191	3(1.57)	2(1.05)	1(0.52)	1(0.52)	7(3.66)
<i>P</i> value		0.005	0.125	—	0.468	0.002

AHR: average heart rate; CHD: coronary heart disease; CD: cerebrovascular disease; RD: respiratory disease.

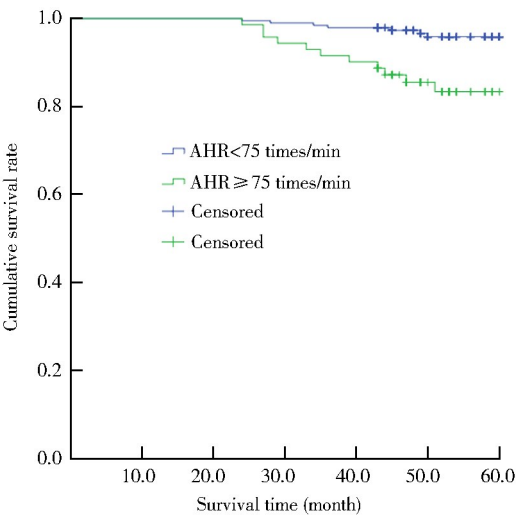


图1 2组患者随访期间Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve in two groups
AHR: average heart rate.

2.5 老年CHD患者全因死亡的Cox回归分析

在校正了年龄、体质质量指数、性别、吸烟、白细胞、尿微量白蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、高血压、糖尿病、脑梗死等危险因素后,结果显示24 h AHR ≥ 75次/min ($HR = 4.604, 95\% CI\ 1.343 \sim 15.784; P=0.015$)和吸烟($HR=3.943, 95\% CI\ 1.009 \sim 15.412; P=0.049$)是老年CHD患者全因死亡的影响因素(表4)。

3 讨论

本研究旨在探讨24 h AHR对老年CHD住院患者全因死亡的影响,中位随访40.7个月,在研究基线水平时发现,24 h AHR ≥ 75次/min组患者的白细胞计数、低密度脂蛋白胆固醇、尿微量白蛋白显著升高,分析原因如下:心率水平与交感神经和迷走神经的动态平衡密切相关,心率增快意味着交感神经

过度激活,并与CHD其他危险因素之间有着内在联系,且相互作用,从而加剧CHD的发展^[6]。心率增快,交感神经过度兴奋可导致炎症细胞因子增加,共同促进胆固醇增加,血管粥样硬化进展,导致CHD死亡增加^[7]。同时,高危心血管患者的心率增快与微量白蛋白升高密切相关^[8]。而尿微量白蛋白分泌增多是内皮功能损害的表现,是心血管发病率和病死率的独立预测因素^[9],甚至与年龄>80岁患者全因死亡率增加密切相关^[10]。尽管如此,本研究用Cox多因素风险模型分析显示,在校正了多个混杂危险因素后,只有24 h AHR ≥ 75次/min和吸烟是老年CHD患者全因死亡的独立预测因素,相比24 h AHR < 75次/min组,24 h AHR ≥ 75次/min组的全因死亡风险大约增加4.6倍,而吸烟的全因死亡风险增加3.9倍。

流行病学证据表明^[11],24 h AHR与心血管病的死亡率呈U形曲线关系,≤50或≥75次/min,死亡率均呈增加趋势。因此,本研究选择75次/min作为分组的切点,结果分析显示,24 h AHR ≥ 75次/min组全因死亡率为15.49%,明显高于24 h AHR < 75次/min组(3.66%),提示24 h AHR在75次/min以上是老年CHD患者全因死亡风险的独立危险因素之一。且2组均以CHD死亡为主,24 h AHR ≥ 75次/min组CHD死亡率为9.86%,明显高于24 h AHR < 75次/min组(1.57%),表明对于CHD患者,源于CHD的死亡是全因死亡的主要原因。因此,对老年CHD患者仍需注意规范化的CHD二级预防管理,有效加强包括心率管理在内的危险因素控制,提高老年CHD患者的预后。研究资料显示,心血管病死亡率随静息心率加快而上升,多个危险因素中,心率因素尤其心率>90次/min是心肌梗死后1年死亡率的独立预测因子^[12],说明心率与心肌

表4 老年CHD患者Cox比例风险分析

Table 4 Cox survival regression analysis in elderly patients with CHD

Factor	B	SE	Wald	HR(95% CI)	P value
Age	0.053	0.049	1.193	1.055(0.958-1.161)	0.275
BMI	-0.048	0.074	0.414	0.953(0.824-1.103)	0.520
Female	0.534	0.644	0.689	1.706(0.483-6.023)	0.407
Smoking	1.372	0.695	3.892	3.943(1.009-15.412)	0.049
HT	0.414	0.658	0.397	1.513(0.417-5.492)	0.529
DM	0.809	0.646	1.570	2.247(0.633-7.970)	0.210
MAU	-0.022	0.021	1.100	0.978(0.939-1.019)	0.294
LVEF≤35%	0.977	1.119	0.763	2.657(0.297-23.792)	0.382
24 h AHR≥75 times/min	1.527	0.629	5.899	4.604(1.343-15.784)	0.015

CHD: coronary heart disease; BMI: body mass index; HT: hypertension; DM: diabetes mellitus; MAU: microalbuminuria; LVEF: left ventricular ejection fraction; AHR: average heart rate.

梗死有密切关联性。即使在非心血管性死亡的研究中(Paris 前瞻性研究)心率的预测意义也仅次于吸烟,位居第二^[13]。但关于 24 h AHR 与全因死亡的研究较少,一项关于中年男性的前瞻性队列研究^[14]发现,24 h AHR 是全因死亡的强烈独立危险因素,而静息心率在此研究中未被发现有独立预测作用,这也是本研究选择 24 h AHR 作为预测全因死亡因素的原因之一。本研究生存分析显示,24 h AHR $\geq$ 75 次/min 组患者累计生存率显著低于 24 h AHR < 75 次/min 组,再次证实 24 h AHR 与老年 CHD 患者的全因死亡密切相关。吸烟对心血管疾病死亡及全因死亡的研究已经很多,我国学者 1997 年发表在 JAMA 队列随访 20 年的研究结果表明,吸烟是当时影响国人健康的首要死因^[15]。2002 年发表在 Ann Epidemio 上基于 1 268 例男性老年人群随访 12 年的队列研究^[16]显示,与持续吸烟者相比,戒烟者总死亡和 CHD 死亡的危险性分别下降 56.00% 和 93.00%,说明吸烟是中国男性老年人的主要死因之一,而戒烟可以降低总死亡和心血管病死亡。总之,上述研究结果提示我们对老年 CHD 住院患者,经过规范的冠心病二级预防治疗后,控制 24 h AHR 和戒烟可能会降低全因死亡率。

本研究局限性在于样本量偏少,可能存在偏倚。但仍期待通过本研究的结果引起老年专业同行对该方面的关注,希望今后有可能出现多中心更大样本量的研究,同时加强对 CHD 患者心率增快的控制与管理,使更多患者获益。

【参考文献】

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2016[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521-530. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2017. 06. 001.
Chen WW, Gao RL, Liu LS, *et al.* Chinese cardiovascular diseases report (2016)[J]. Chin Circ J, 2017, 32(6): 521-530. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2017. 06. 001.
- [2] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. Circulation, 2012, 126(25): 354-471. DOI: 10. 1161/CIR. 0b013e318277d6a0.
- [3] Aune D, Sen A, 6'Hartaigh B, *et al.* Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(6): 504-517. DOI: 10. 1016/j. numecd. 2017. 04. 004.
- [4] Ho JE, Bittner V, DeMicco DA, *et al.* Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease [data from the Treating to New Targets (TNT) trial][J]. Am J Cardiol, 2010, 105: 905-911. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2009. 11. 035.
- [5] Chen Y, Yang X, Nguyen Pham V, *et al.* Heart rate control is associated with reduced cardiovascular events in Asian patients with coronary artery disease treated with bisoprolol (BISO-CAD): results from a multi-national, real-world experience[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(2): 217-225. DOI: 10. 1080/03007995. 2017. 1363729.
- [6] Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease[J]. Clin Exp Hypertens, 2004, 26(7-8): 637-644.
- [7] Tadic M, Cuspidi C, Grassi G. Heart rate as a predictor of cardiovascular risk[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(3): e12892. DOI: 10. 1111/eci. 12892.
- [8] Böhm M, Reil JC, Danchin N, *et al.* Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH[J]. J Hypertens, 2008, 26(1): 18-25. DOI: 10. 1097/HJH. 0b013e3282f05c8a.
- [9] Waldron JS, Baoku Y, Hartland AJ, *et al.* Urine microalbumin excretion in relation to exercise-induced electrocardiographic myocardial ischaemia[J]. Med Sci Monit, 2002, 8(11): 725-727.
- [10] Muntner P, Bowling CB, Gao L, *et al.* Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(9): 2200-2207. DOI: 10. 2215/CJN. 02030311.
- [11] Reil JC, Custodis F, Swedberg K, *et al.* Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(1): 11-19. DOI: 10. 1007/s00392-010-0207-x.
- [12] Alhalabi L, Singleton MJ, Oseni AO, *et al.* Relation of higher resting heart rate to risk of cardiovascular *versus* noncardiovascular death[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(7): 1003-1007. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2016. 11. 059.
- [13] 黄元铸. 心率与冠心病关系的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(6): 574-576. DOI: 10. 3760/j. issn:0253-3758. 2006. 06. 033.
Huang YZ. Research progress on the relationship between heart rate and coronary heart disease [J]. Chin J Cardiol, 2006, 34(6): 574-576. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253-3758. 2006. 06. 033.
- [14] Korshøj M, Lidegaard M, Kittel F, *et al.* The relation of ambulatory heart rate with all-cause mortality among middle-aged men: a prospective cohort study[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121729. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0121729.
- [15] Lam TH, He Y, Li LS, *et al.* Mortality attributable to cigarette smoking in China[J]. JAMA, 1997, 278(18): 1505-1508.
- [16] Lam TH, He Y, Shi QL, *et al.* Smoking, quitting, and mortality in a Chinese cohort of retired men[J]. Ann Epidemiol, 2002, 12(5): 316-320.