·临床研究·

静息心率对老年人群心脑血管事件及全因死亡的影响

王丹[1],陈朔华[2],刘颖辉[3],李璐[2],吴寿岭[3]*
(唐山市开滦总医院:[1]神经内科,[2]心内科,[3]荆各庄矿医院,唐山 063000)

【摘 要】 **目的** 探讨老年人群(≥60岁)静息心率(RHR)水平对心脑血管事件及全因死亡的影响。**方法** 本前瞻性队列研究于2006年和2007年进行,参加者为101 010名开滦集团的员工,选择其中年龄≥60岁、无心律失常、无心脑血管病史、未服用β受体阻滞剂的18 924例职工为研究对象。按RHR四分位数值分为以下4组:<67次/min、68~71次/min、72~79次/min、≥80次/min。随访期间收集心脑血管疾病及全因死亡事件,应用Cox比例风险模型评估RHR与全因死亡及CVD的风险。**结果** (1)中位随访11.18年,4组发生心脑血管事件例数和累积发病率分别为[536(11.32%)、479(12.38%)、686(12.53%)、618(12.76%)],差异无统计学意义($P>0.05$);4组发生全因死亡例数和累积全因死亡率分别为1 086(22.93%)、940(24.30%)、1 330(24.28%)、1 462(30.19%)例,差异有统计学意义($P<0.01$)。(2)校正传统心血管疾病危险因素后多因素分析显示,与RHR最低四分位数组相比,最高四分位组发生心脑血管事件及全因死亡的HR值分别为1.06(95%*CI* 0.93~1.20)、1.07(95%*CI* 0.95~1.20)、1.07(95%*CI* 0.94~1.21);1.14(95%*CI* 1.04~1.25)、1.12(95%*CI* 1.03~1.22)、1.37(95%*CI* 1.26~1.49)。**结论** RHR升高是开滦研究老年人群全因死亡的危险因素。

【关键词】 老年人;静息心率;心脑血管事件;全因死亡
【中图分类号】 R541;R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.081

Effects of resting heart rate on risk of cardiocerebral vascular diseases and all-cause mortality in the elderly

WANG Dan[1], CHEN Shuo-Hua[2], LIU Ying-Hui[3], LI Lu[2], WU Shou-Ling[3]*
([1]Department of Neurology, [2]Department of Cardiology, [3]Jinggezhuang Hospital, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of resting heart rate (RHR) on cardiocerebral vascular diseases (CVD) and all-cause death in the elderly (≥60 years old). **Methods** This prospective cohort study was performed in 101 510 employees of Kailuan Group who received their first physical examination in 2006 and 2007. Included in the study were 18924 participants aged ≥60 years without arrhythmia, a history of CVD, and use of β-receptor blockers. According to the RHR quartile value, they were divided into four groups: <67 group, 68-71 group, 72-79 group, and ≥80 group (times/min). Data were collected of CVD and all-cause mortality events during follow-up period. Cox regression model was used to assess the association of RHR with all-cause mortality and CVD events. **Results** (1) During a median follow-up period of 11.18 years, the number and cumulative incidence of CVD events in the 4 groups were 536(11.32%) in <67 group, 479(12.38%) in 68-71 group, 686(12.53%) in 72-79 group, and 618(12.76%) ≥80 group, with no statistical significance ($P>0.05$). The number of all-cause deaths and cumulative all-cause mortality in the 4 groups were 1086(22.93%), 940(24.30%), 1330(24.28%) and 1462(30.19%), respectively, with statistically significant differences ($P<0.01$). (2) In multivariate analysis adjusted for major conventional cardiovascular risk factors, compared with the lowest quartile group, CVD events and all-cause death in the highest quartile group were 1.06(95%*CI*: 0.93-1.20), 1.07(95%*CI*: 0.95-1.20), 1.07(95%*CI*: 0.94-1.21); 1.14(95%*CI*: 1.04-1.25), 1.12(95%*CI*: 1.03-1.22), 1.37(95%*CI*: 1.26-1.49), respectively. **Conclusion** Elevated RHR is a risk factor for all-cause mortality in the cohort of the elderly subjects of Kailuan Group.

【Key words】 aged; resting heart rate; cardiocerebral vascular disease; mortality

Corresponding author: *WU Shou-Ling*, *E-mail*: *drwusl@163.com*

收稿日期:2019-07-11;接受日期:2019-09-16
通信作者:吴寿岭,E-mail:drwusl@163.com

大量的流行病学研究[1-4]表明,高静息心率(resting heart rate,RHR)是一般人群、高危人群心脑血管事件(cardiocerebral vascular diseases,CVD)及全因死亡的重要预测因子,欧洲高血压指南[2]已经将心率管理纳入了高血压治疗指南。我国的专家共识也建议将 RHR≥80 次/min 作为高血压患者心率干预切点[3]。但有些研究[4,5]结果提示年龄对 RHR 与全因死亡和 CVD 影响有修饰作用。观察对象为北京市居民的一项研究[6]显示,RHR 升高是老年受试者全因死亡和 CVD 的重要危险因素,而在年龄<60 岁人群中二者并无相关性,这提示 RHR 风险分层要考虑年龄的差异。本研究依据开滦研究资料(注册号:ChiCTR TNC-11001489)分析了开滦研究老年人群 RHR 水平对 CVD 事件及全因死亡风险的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

观察对象来源于开滦研究人群。开滦总医院等 11 家医院于 2006 年至 2007 年对开滦在职及离退休职工开始第一次健康体检,我们选择参加年龄≥60 岁的健康体检者为观察对象。入选标准:(1)首次参加了 2006 年度至 2007 年度健康体检且年龄≥60 岁;(2)首次体检时 RHR 数据完整且心电图诊断为窦性心率;(3)同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)心电图证实心律失常(心律失常包含房颤、房扑、房早、室早、房室传导阻滞、室内传导阻滞以及起搏心率等);(2)既往有心肌梗死、脑梗死、脑出血病史;(3)服用 β 受体阻滞剂。

1.2 随访

全因死亡的定义为随访期间由于任何原因引起的死亡。高血压病病史、糖尿病病史、心肌梗死病史、脑卒中病史定义为既往有二级甲等及以上医院诊断的依据。

以观察对象 2006 年度首次查体时间为随访起点,以死亡发生时间为随访终点,未发生死亡者的末次随访时间为 2017 年 12 月 31 日。以 CVD 事件、全因死亡为事件终点。随访期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 年始每一年由开滦医保中心收录一次观察对象在上述 11 家医院以外就诊的信息,并收集发生终点事件者的就诊信息,所有信息均由住院医师根据住院病历确认。通过单位社保部门获取在家中或单位死亡者信息。

1.3 RHR 的测量

查体当日上午 7:00~10:00 之间,观察对象在安静状态下休息 5 min,然后使用日本光电公司 ECG-9130P 心电图机记录观察对象平卧位 12 导联心电图,选择Ⅱ导联连续描记 5 个 QRS 波群,测量 R-R 间期,以平均 R-R 间期计算 RHR。

1.4 资料收集

通过调查问卷获得观察对象的年龄、性别、是否服用降压药、降糖药和降脂药等信息资料。身高、体质量、血压的测量及生化指标的测定见已发表的文献[7]。

1.5 统计学处理

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 10.2 数据库,由程序导出数据。所有数据应用 SAS 9.4 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料用百分数(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验。根据 RHR 进行四分位分组:<67 次/min、68~71 次/min、72~79 次/min、≥80 次/min。用 Kaplan-Meier 法计算不同 RHR 组的 CVD 发生率及全因死亡发生率,并用 Log-rank 检验比较各组间 CVD 事件发生率的差异,采用 Cox 比例风险模型进一步分析不同 RHR 组发生全因死亡事件的风险比(Hazard ratio,HR)和 95% 可信区间(confidence interval,CI)。$P<0.05$ 为差异有统计学意义(双侧)。

2 结 果

2.1 观察对象一般情况

共有 101 510 例职工参加了 2006 年度至 2007 年度开滦职工健康查体,其中年龄≥60 岁者 23 847 人,排除基线数据中 RHR 缺失者 2 188 人,排除心电图证实心律失常者 658 人,排除既往有心肌梗死病史、脑卒中史、脑出血病史者 632 人,排除服用 β 受体阻滞剂者 1 445 人,最终纳入统计分析的为 18 924 例。其中男性 16 519 人,女性 2 405 人,年龄(67.20±6.17)岁。随着 RHR 的增高,低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、收缩压、舒张压、糖尿病患病率、高血压患病率增加,而吸烟、饮酒降低,组间差异具有统计学意义(表 1)。

2.2 不同 RHR 组的全因死亡发生率

以完成 2006 年至 2007 年健康体检时点为随访起点,随访(11.18±0.26)年。随访期间共发生 CVD 事件 2 319 例,4 组分别为 536、479、686、618 例;全因死亡事件 4 818 例,4 组分别为 1 086、940、1 330、1 462 例。应用 Kaplan-Meier 法计算终点事件发生率,第 1、2、3、4 分位组 CVD 事件累计发病率分别为

11.32%(11.66/千人年)、12.38%(12.90/千人年)、12.53%(13.15/千人年),12.76%(13.89/千人年),差异无统计学意义(P>0.05,图1);全因死亡累积死亡率分别为22.93%(22.54/千人年)、24.30%(24.06/千人年)、24.28%(24.10/千人年)、30.19%(31.06/千人年),差异具有统计学意义(P<0.01,图2)。

2.3 RHR对CVD事件及全因死亡的影响

以随访期间是否发生CVD事件及全因死亡为因变量,以RHR为自变量,最低四分位数组作为对照组进行Cox回归分析。校正了年龄、性别、低密度脂蛋白胆固醇、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压病后多因素分析显示,与RHR最低四分位数组相比,最高四分位组发生CVD事件及全因死亡的*HR*值分别为1.06(95%*CI* 0.93~1.20)、1.07(95%*CI* 0.95~1.20)、1.07(95%*CI* 0.94~1.21);1.14(95%*CI* 1.04~1.25)、1.12(95%*CI* 1.03~1.22)、1.37(95%*CI* 1.26~1.49),详见表2。

表1 不同静息心率组基线资料

Table 1 Baseline characteristics in different groups

Group	n	Female [n(%)]	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	SBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	DBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
RHR(times/min)								
<67	4737	538(11.36)	68.63±6.27	137.12±21.27	81.53±10.39	24.68±3.39	1.51±1.06	2.18±1.00
68-71	3868	478(12.36)	67.99±5.97	138.88±21.17	83.52±10.81	25.02±3.51	1.63±1.20	2.34±1.08
72-79	5477	767(14.00)	68.06±6.11	141.55±21.43	84.63±11.17	24.91±3.54	1.56±1.19	2.36±1.01
≥80	4842	622(12.85)	68.70±6.25	143.72±22.35	86.10±12.18	24.81±3.75	1.67±1.28	2.36±1.03
F/χ^2		16.60	16.93	86.23	142.08	7.43	55.38	34.13
P value		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

Group	n	HDL-C (mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	FBG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	Smoking [n(%)]	Drinking [n(%)]	Hypertension [n(%)]	DM [n(%)]
RHR(times/min)								
<67	4737	1.63±0.44	4.88±1.18	5.24±1.43	1789(37.79)	1778(37.56)	2745(57.95)	856(18.08)
68-71	3868	1.64±0.47	4.90±1.28	5.52±1.71	1329(34.36)	1284(33.20)	2360(61.01)	734(18.98)
72-79	5477	1.62±0.45	5.04±1.07	5.59±1.85	1828(33.38)	1789(32.66)	3526(64.38)	1008(18.40)
≥80	4842	1.63±0.47	5.05±1.22	6.06±2.46	1538(31.76)	1460(30.15)	3322(68.61)	1201(24.80)
F/χ^2		2.25	150.56	150.56	55.43	75.78	128.22	91.78
P value		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; FBG: fasting blood glucose; RHR: resting heart rate; DM: diabetes mellitus. 1 mmHg=0.133 kPa.

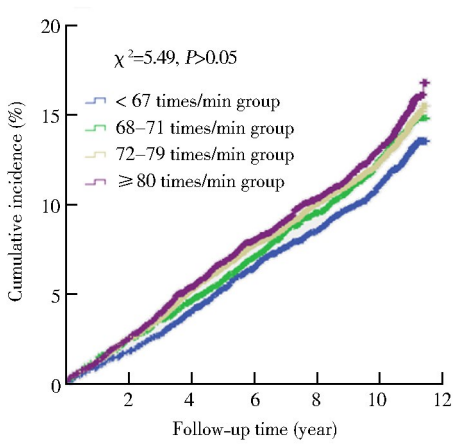


图1 不同静息心率水平组心脑血管事件累积发病率

Figure 1 Cumulative incidence of cardiocerebral vascular events in different RHR groups

RHR: resting heart rate

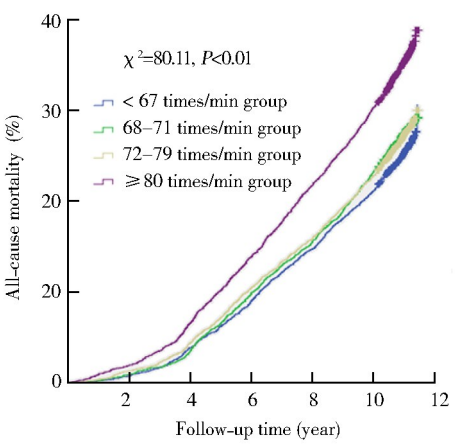


图2 不同静息心率水平组全因死亡发生率

Figure 2 Incidence of all-cause mortality in different RHR groups

RHR: resting heart rate

表 2 静息心率对心脑血管事件及全因死亡影响

Table 2 Effect of resting heart rate on CVD and all-cause mortality

Item	Model 1		Model 2		Model 3	
	P value	*OR*(95%*CI*)	*P* value	*OR*(95%*CI*)	*P* value	*OR*(95%*CI*)
CVD events						
RHR(times/min)						
<67						
68-71	>0.05	1.10(0.97-1.25)	>0.05	1.11(0.98-1.26)	>0.05	1.06(0.93-1.20)
72-79	<0.05	1.12(1.00-1.26)	<0.05	1.14(1.01-1.28)	>0.05	1.07(0.95-1.20)
≥80	<0.01	1.19(1.05-1.34)	<0.01	1.20(1.06-1.35)	>0.05	1.07(0.94-1.21)
All-cause mortality						
RHR(times/min)						
<67						
68-71	<0.05	1.08(1.00-1.17)	<0.01	1.14(1.05-1.24)	<0.01	1.14(1.04-1.25)
72-79	<0.01	1.42(1.31-1.55)	<0.01	1.44(1.32-1.56)	<0.01	1.12(1.03-1.22)
≥80	<0.01	1.15(1.05-1.25)	<0.01	1.14(1.04-1.25)	<0.01	1.37(1.26-1.49)

Model 1: single factor analysis; Model 2: age, sex adjustment; Model 3: other risk factors including low density lipoprotein cholesterol, body mass index, smoking, and alcohol drinking, diabetes mellitus, hypertension. CVD: cardiocerebral vascular diseases.

3 讨 论

本研究在对开滦老年人群平均随访 11.18 年后发现,高 RHR 是全因死亡的独立危险因素,随着 RHR 水平增加,全因死亡风险增加,在校正性别、年龄、体质量指数、低密度脂蛋白胆固醇、吸烟等传统危险因素后,与 RHR 最低四分位数组相比,第 2、第 3、第 4 四分位数组全因死亡风险值分别为 1.14、1.12、1.37。RHR 与 CVD 事件无明显相关性。

心血管健康队列研究[8]在对 5 691 例老年人群(≥65 岁)随访 6.9 年后发现,与最低四分位数组(平均心率<53 次/min)相比,最高四分位数组(平均心率 81 次/min)全因死亡风险为 2.21。来自全国高血压抽样调查北京市的老年人研究数据显示[9],与最低四分位数组相比,最高四分位数组发生 CVD、全因死亡风险比分别为 1.34 和 1.61。我们的研究与上述研究结果不尽相同,考虑可能原因:观察对象不同,我们的观察人群为开滦煤矿职工,且以男性为主;另外,我们的研究中排除了心肌梗死和脑梗死患者,同时排除了心律失常者、应用 β 受体阻滞剂等可能影响 RHR 的因素,避免了风险值的高估或低估,且我们的研究样本量比较大,结果可能更为可靠。

RHR 对 CVD 事件及全因死亡影响的机制目前并不清楚。一方面高 RHR 可以增加血流动力学应力,并缩短舒张期,增加机械拉伸应力和血流产生的剪切应力升高了血压和心脏做功,从而增加耗氧量,最终导致冠状动脉粥样硬化和心肌缺血的发生[9];另一方面,高静息心率是交感神经过度活跃的标志,增加了心室颤动引起的猝死风险,而且在缺血事件发生时,高心率的状况更容易诱发严重的心律失常[10];同时,交感神经过度活跃可能诱发胰岛素抵抗,导致肥胖、尿酸、血脂异常和高血压等非 CVD 的发生[11,12]。有研究认为,老年人较高的 RHR 与其功能状态或未来功能衰退的风险相关,而与 CVD 无关[13]。本研究发现老年人群中 RHR 与 CVD 事件无相关性,但与全因死亡相关,在某种意义上似乎支持上述观点。提示我们对老年人心率的干预应该侧重于心功能的保护。

本研究的局限性在于只对一次心率结果进行了分析,且入选的研究对象为企业职工,男性多于女性。我们希望继续进行老年人群 RHR 的干预性研究,以检验 RHR 风险分层干预后的效果,为老年人的疾病预防提供更准确的数据支持。

【参考文献】

[1] Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis[J]. Canad Med Assoc J, 2016, 188(3): E53-E63. DOI: 10.1503/cmaj.150535.

[2] Palatini P, Rosei E, Casiglia E, *et al*. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension[J]. J Hypertension, 2016, 34(5): 813-821. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000865.

[3] 施仲伟, 冯颖青, 林金秀, 等. 高血压患者心率管理中国专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(8): 29-36. Shi ZE, Feng YQ, Lin JX, *et al*. Chinese expert consensus for heart rate management in hypertensive patients[J]. Chin J Frontiers Med Sci (Electron version), 2017, 9(8): 29-36.

[4] Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, *et al*. Influence of heart rate

on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure[J]. Hypertension, 1999, 33: 44-52.

[5] Woodward M, Webster R, Murakami Y, *et al*. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112 680 men and women in 12 cohorts[J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21(6): 719-726. DOI: 10.1177/2047-4873-12452501.

[6] Li KB, Yao CH, Yang XC, *et al*. Does the impact of resting heart rate on cardiovascular disease and all-cause deaths differ by age[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(5): 989-994. DOI: 10.1111/jgs.14714.

[7] 周靖, 王剑利, 李俊娟, 等. 蛋白尿对老年人群心脑血管事件及全因死亡的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(7): 524-528. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.07.118.
Zhou J, Wang JL, Li JJ, *et al*. Impact of proteinuria on the risk of cerebrocardiovascular diseases and all-cause mortality in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(7): 524-528. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.07.118.

[8] Hartaigh BÓ, Allore HG, Trentalange M, *et al*. Elevations in time-varying resting heart rate predict subsequent all-cause mortality in older adults[J]. Eur J Prev Cardiol, 2015, 22(4): 527-534. DOI: 10.1177/2047487313519932.

[9] Custodis F, Schirmer SH, Baumhakel M, *et al*. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(24): 1973-1983. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.014.

[10] 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[J]. Eur Heart J, 2010, 31(5): 552-560. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp397. Epub2009Sep30.

[11] Johansen CD, Olsen RH, Pedersen LR, *et al*. Resting, nighttime, and 24 h heart rate as markers of cardiovascular risk in middle-aged and elderly men and women with no apparent heart disease[J]. Eur Heart J, 2013, 34(23): 1732-1739. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs449.

[12] Jouven X, Escolano S, Celermajer D, *et al*. Heart rate and risk of cancer death in healthy men[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e21310. DOI: 10.1371/journal.pone.0021310.

[13] NanchenD, Stott DJ, Gussekloo J, *et al*. Resting heart rate and incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults: role of inflammation and endothelial dysfunction: the PROSPER study[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(5): 581-588. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs195.

(编辑: 门可)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference, CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),**作者拥有本文的著作权**。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。**论文性质等同于本刊“论著”**。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlndqg@mode301.cn