

室性早搏自发变异周期性的分析^①

凌莉^{1②} 伍卫²

(1 中山医科大学卫生统计教研室; 广州, 510089 2 中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科)

摘要 用圆形分布方法对 81 例室性早搏 (VPC) 患者无服药期连续 24 h 的 VPC 发生次数的周期性作了分析, 发现大部分患者 VPC 发生次数的高峰在日间, VPC 发生次数的昼夜变化符合含两个谐量的余弦曲线模型

关键词 心律失常; 统计学; 周期性; 余弦模型 (自由词)

中图分类号 R 195.1; 541.7

临床上人们常用单位时间室性早搏 (VPC) 发生次数的变化作为评价抗心律失常药物疗效的指标, 但由于 VPC 本身有极大的自发变异性, 个体差异大, 故实践中困难重重。有学者的研究表明 VPC 存在昼夜节律分布规律^[1,2], 但以往的数理统计方法未能解决在周期性自发变异的背景上评价药效的问题。本研究旨在试用圆形分布方法探讨 VPC 患者无服药期 VPC 自发变异的周期性, 为今后进行药效评价提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料

选择自 1992 年 2 月~ 1995 年 11 月在中山医科大学孙逸仙纪念医院连续记录 24 h 动态心电图并满足以下入选条件的 VPC 病例 81 例, 其中男 51 例, 女 30 例; 年龄小于 40 岁的 18 例, 40 岁组 43

例, 60 岁以上组 20 例; 有基础心脏病 (冠心病) 患者 31 例, 无基础心脏病患者 50 例。入选条件: ① VPC 发生次数 > 240 次 / 24 h; ② 记录时停用所有抗心律失常药物至少 5 个半衰期; ③ 记录时间必须足够 24 h; ④ 24 h 记录干扰伪差 < 1%; ⑤ 经临床诊断为冠心病或无器质性心脏病者; ⑥ 除外严重心力衰竭、电解质紊乱、药物过量或中毒、急性感染及 3 个月内曾有急性心肌梗塞者。将记录磁带置于 DMI AL-TAIR8400 型动态心电图系统进行分析, 记录每小时 VPC 发生次数 (次 / h)。

1.2 方法

采用圆形分布的理论和方法^[3,4], 将每天 24 h 转化为角度, 每小时 15°, 每分钟 15', 分别用求平均角和拟合余弦曲线来分析 VPC 发生次数有无周期性及周期性的变动模式。

1.2.1 求平均角 \bar{t} 将每天 24 h 转化为角度 t , 涉及下列指标, 其算法和意义如下。

$$r = \frac{\sqrt{(\sum Y \cos t)^2 + (\sum Y \sin t)^2}}{\sum Y}$$

$$\bar{t} = \begin{cases} -\arctan(\frac{\sum Y \sin t}{\sum Y \cos t}) & \text{当 } \sum Y \cos t > 0, \sum Y \sin t > 0 \\ -180^\circ + \arctan(\frac{\sum Y \sin t}{\sum Y \cos t}) & \text{当 } \sum Y \cos t < 0 \\ -360^\circ + \arctan(\frac{\sum Y \sin t}{\sum Y \cos t}) & \text{当 } \sum Y \cos t > 0, \sum Y \sin t < 0 \end{cases}$$

式中, Y 为各患者每小时 VPC 发生次数, r 是集中趋势的测度, 用 24 h VPC 发生次数查《圆形分布 r 界值表》^[3], 可知 r 有无显著性。 r 有显著性表示各小时 VPC 发生次数有集中趋势, 即有周期性, 此时平均角 (\bar{t}) 对应的时间即为发生次数的高峰时间, 总体平均角的 95% 可信区间为: $\bar{t} \pm 1.96 s / \sqrt{n}$, s 为标准差, $s = 57.29678 \sqrt{-2 \ln r}$ 度。

1.2.2 拟合余弦曲线 以 $\log(Y+1) = Y'$ 来拟合余弦曲线, 余弦曲线方程为:

$$Y' = Y' + A_1 \cos(t - \bar{t}_1) + A_2 \cos(2t - \bar{t}_2)$$

\hat{Y}' 为各小时 VPC 发生次数的对数估计值, \bar{Y}' 为各小时 VPC 发生次数对数值的均数, A_1, A_2 为振幅, \bar{t}_1, \bar{t}_2 为峰相角 (即平均角),

$$Y' = \sum Y' / 24$$

① 中山医科大学科研基金资助课题; ② 第一作者, 1964 年出生, 女, 讲师

$$A_i = \frac{\sum Y' \cos it}{\sqrt{\sum Y' \cos it)^2 + \sum Y' \sin it)^2}} / 12 \quad (i=$$

1, 2)

$$\text{决定系数 } R^2 = 1 - \frac{\sum (Y' - \hat{Y}')^2}{\sum (Y' - \bar{Y}')^2}, \text{ 它说明发生}$$

次数的变异可用所拟合的余弦曲线来解释的程度。

2 结果

2.1 VPC发生次数的平均值

81例 VPC患者 VPC发生次数的平均值见表

1

表 1 81例患者 VPC⁽¹⁾发生次数的平均值(次/h)

VPC发作次数 (\bar{x})	<30	30~	100~	500~
例数	21	17	28	15

1) 81例中, 9例为多源性 VPC, 其余为单源性 VPC

2.2 VPC发生次数的周期性和高峰时间

以其中 1例年龄 41岁, 无基础心脏病的女性患者为例。1995年 4月 28日作动态心电图。通过求平均角, 得 24h VPC发生次数的高峰, 见表 2(1)~(7)栏, 这里设凌晨 0点为 0°, 以各小时的组中值计算(表 2)。

表 2 1例患者 VPC发生次数的平均角和余弦曲线拟合计算表 (角度 $t \hat{t}$)

时间 (1)	角度(t) (2)	$\cos t$ (3)	$\sin t$ (4)	$\cos 2t$ (5)	$\sin 2t$ (6)	Y (7)	$\log(Y+1)=Y'$ (8)	\hat{Y}' (9)
0.00	7.5	0.9914	0.1305	0.9659	0.2588	493	2.6937	2.5986
1.00	22.5	0.9239	0.3827	0.7071	0.7071	294	2.4698	2.4856
2.00	37.5	0.7934	0.6088	0.2588	0.9659	220	2.3444	2.3974
3.00	52.5	0.6088	0.7934	-0.2588	0.9659	170	2.2330	2.3506
4.00	67.5	0.3827	0.9239	-0.7071	0.7071	239	2.3802	2.3541
5.00	82.5	0.1305	0.9914	-0.9659	0.2588	240	2.3820	2.4075
6.00	97.5	-0.1305	0.9914	-0.9659	-0.2588	340	2.5328	2.5004
7.00	112.5	-0.3827	0.9239	-0.7071	-0.7071	591	2.7723	2.6155
8.00	127.5	-0.6088	0.7934	-0.2588	-0.9659	434	2.6385	2.7325
9.00	142.5	-0.7934	0.6088	0.2588	-0.9659	736	2.8675	2.8328
10.00	157.5	-0.9239	0.3827	0.7071	-0.7071	792	2.8993	2.9038
11.00	172.5	-0.9914	-0.1305	0.9659	-0.2588	736	2.8675	2.9409
12.00	187.5	-0.9914	-0.1305	0.9659	0.2588	791	2.8987	2.9483
13.00	202.5	-0.9239	-0.3827	0.7071	0.7071	852	2.9309	2.9365
14.00	217.5	-0.7934	-0.6088	0.2588	0.9659	994	2.9978	2.9187
15.00	232.5	-0.6088	-0.7934	-0.2588	0.9659	869	2.9395	2.9068
16.00	247.5	-0.3827	-0.9239	-0.7071	0.7071	866	2.9380	2.9073
17.00	262.5	-0.1305	-0.9914	-0.9659	0.2588	859	2.9345	2.9200
18.00	277.5	0.1305	-0.9914	-0.9659	-0.2588	698	2.8445	2.9373
19.00	292.5	0.3827	-0.9239	-0.7071	-0.7071	882	2.9460	2.9470
20.00	307.5	0.6088	-0.7934	-0.2588	-0.9659	894	2.9518	2.9360
21.00	322.5	0.7934	-0.6088	0.2588	-0.9659	662	2.8215	2.8945
22.00	337.5	0.9239	-0.3827	0.7071	-0.7071	641	2.8075	2.8193
23.00	352.5	0.9914	-0.1305	0.9659	-0.2588	653	2.8156	2.7162

$$\sum Y = 14946, \sum Y \cos t = -2013.70,$$

$$\sum Y \sin t = -3346.21,$$

$$r = \frac{(-2013.70)^2 + (-3346.21)^2}{14946^2} =$$

0.2613

$r_{0.05, 50} = 0.0774$, r 有显著性。

$$\bar{t} = 180^\circ + \arctan(-3346.21 / -2013.70) =$$

238.96°, 相当于 15点 56分, $s = 93.87^\circ$, 95%可信区间: $238.96 \pm 1.96 \times 93.87 / \sqrt{14946} = 237.46 \sim 240.46^\circ$ (相当于 15点 50分 ~ 16点 02分), 共有 76例的 r 有显著性。 r 和高峰时间的分布见表 3, 表

表 3 76 例患者 r 值的分布

r 值	< 0.2	0.2~	0.4~	0.6~	0.8~
例数	17	28	18	10	3

表 4 76 例患者高峰时间的分布

高峰时间 ^h	0~	3~	6~	9~	12~	15~	18~	21~
例 数	4	6	20	14	15	17	0	0

1) t/h

可见,绝大部分患者 VPC 的发生次数有周期性,高峰时间在日间。

2.3 VPC 发生次数的周期变动模式

为进一步探索 VPC 发生次数的周期变动规律,用 $Y' = \log((Y+1))$ 来拟合余弦曲线, Y 为各患者每小时 VPC 的发生次数(表 2)

$$\sum Y' \cos t = -1.7382, \sum Y' \sin t = -2.8728,$$

$$\sum Y' \cos 2t = -0.68158,$$

$$\sum Y' \sin 2t = -1.2770, \bar{Y}' = 2.7461, A_1 = 0.2798, A_2 = 0.1206, \bar{t}_1 = 238.82, \bar{t}_2 = 298.09,$$

拟合的曲线为:

$$\hat{Y}' = 2.7461 + 0.2798 \cos(t - 238.82) + 0.1206 \cos(2t - 298.09)$$

经方差分析, $F = 236.7618, P < 0.01, R^2 = 0.9149$, 说明 VPC 发生次数变异的 90% 可用此曲线来解释, 即此例患者 VPC 发生次数的昼夜变化符合含两个谐量的余弦曲线模型。将各小时的 t 值分别代入方程, 即可求得相应的 \hat{Y}' , 由 (t, \hat{Y}') 即可绘得余弦曲线, 见图 1。

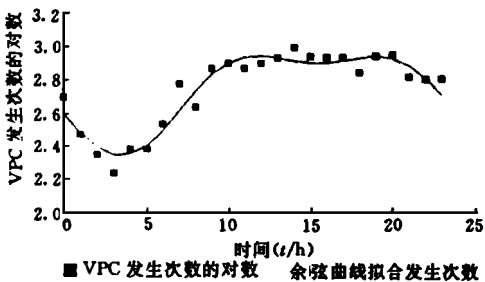


图 1 1 例患者 VPC 发生次数的周期节律

其它患者拟合余弦曲线的决定系数如下表, 可见, 大部分患者 VPC 的发生次数的昼夜变化基本符合余弦曲线模型。

表 5 76 例患者决定系数 R^2 的分布

R^2	0.1~	0.3~	0.5~	0.7~
例数	15	13	20	28

3 讨 论

VPC 发生次数的变化通常作为药物疗效评价指标, 但由于 VPC 发生次数有极大的自发变异, 个体差异大, 从而影响药物疗效的判断。一般认为 VPC 自发变异程度不受年龄、性别等因素的影响, 本文分析发现不同年龄、性别、有无基础心脏病与 τ 高峰时间无相关关系 (F 值分别为 1.05 和 0.46, $P > 0.30$), 这与大部分学者的研究结果一致。

以往评价药效采用的数理统计方法如方差分析、直线回归与相关分析均未考虑 VPC 变化的周期性, 忽略了 VPC 发生次数自身的变异性, 仅以 VPC 发生次数的增减来判断药效, 很难说清是 VPC 本身的变异, 还是药物的作用。国外有学者曾将圆形分布用于心肌缺血和心绞痛^[5,6], 能较好地解释资料。本文用圆形分布方法探讨了室性早搏患者无服药期的 VPC 变化的规律, 今后通过比较无服药期与服药后的 VPC 发生高峰时间及变化的周期规律, 可为药效评价提供参考依据。

参 考 文 献

- 1 Nademane K, Olukotun AY, Robertson HA, et al. Effect of beta-blockade on circadian variation of ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol, 1989, 13: 34A
- 2 伍 卫, 张旭明, 梅伯英. 室性早搏密度的自发变动. 中山医科大学学报, 1993, 14(1): 62
- 3 郭祖超主编. 医用数理统计方法. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1988. 122~ 135, 907
- 4 胡克震, 姜芝莉. 周期性回归. 中华预防医学杂志, 1988, 22(1): 22
- 5 Nademane K, Intarachot V, Josephson MA, et al. Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men. Am J Cardiol, 1987, 60: 494
- 6 Lambert CR, Coy K, Imperi G, et al. Influence of beta-adrenergic blockade defined by time series analysis on circadian variation of heart rate and ambulatory myocardial ischemia. Am J Cardiol, 1989, 64: 835

(1996-02-06 收稿 1996-10-05 修回)

ANALYSIS OF PERIODICITY OF VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS

Ling Li¹ Wu Wei²

(1 Department of Health Statistics 2 Sun Yat-sen Memorial Hospital,
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510089)

The 24-hour time series of the frequencies of ventricular premature contractions (VPC) of 81 ventricular arrhythmia patients without treatment were recorded and analysed with circular statistics. It was found that there was a significant periodicity with a peak during the day period and the logarithm of VPC-frequencies as a function of time followed a model with two terms of cosine functions.

Subject headings arrhythmia; statistics; periodicity; cosine models

· 简 讯 ·

中山医科大学重大科学基金实现零的突破 —— 颜光美教授获 1996年度国家杰出青年基金

为加速培养一批进入世界科技前沿的优秀学术带头人,并为在科技战线上顽强拼搏的优秀青年学者创造更好的条件,由李鹏总理亲自批准,于 1994年开始设立“国家杰出青年科学基金”,现已实施 3年。

1996年度全国共有 324名青年学者提出申请,经过国家自然科学基金委员会各科学部组织的同行评议,学科综合评议、专家评审组答辩等严格的评审程序,择优选出 97名候选人。10月 20日至 22日国家杰出青年科学基金评审委员会在北京召开了会议,97名候选人到会进行答辩,最后评出获资助者 84名。我校颜光美教授是获资助者之一,也是今年全国唯一在回国当年即获此项基金的留学回国学者,使中山医科大学国家杰出青年科学基金实现零的突破。

颜光美教授 1985- 1991年主要从事中枢神经系统分子药理学研究,曾获国家教委科技进步二等奖。近 4年来主要进行中枢神经元的程序性死亡研究。在此期间,建立了中枢神经元的程序性死亡模型,现国际上作中枢神经元程序性死亡研究的许多实验室都在应用这模型;发现神经递质对中枢神经元程序性死亡的调控;首次提出 G蛋白可能是神经元膜胞质介面上的一个双向调制开关,由它转换和传递神经元的生死信号。曾在 1995年美国第 25届神经科学年会交流,引起了广泛了关注。通过系统研究表明转录因子 NF- κ B调控神经元的程序性死亡;用他本人建立的小脑颗粒细胞模型研究证明,一种广泛使用的抗癫痫药苯妥英钠在治疗浓度范围内即可引起明显的神经元程序性死亡。另外发现胆红素在生理浓度下引起小脑颗粒神经元的程序性死亡;并对早老性痴呆蛋白作用原理有新发现。由于颜光美教授对神经元程序性死亡的信号传导通路及其应用和从小脑颗粒元中克隆程序性死亡基因的工作在国外已取得较突出成绩及有牢固的工作基础而获国家杰出青年基金 60万元资助,继续有关研究,并为我校争得了荣誉。

(冯世容)