

相邻小时之间室性早搏密度的自发变异^①

伍 卫 张旭明 孔敏仪

(中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科; 广州, 510120)

摘要 目的:研究相邻小时与小时之间室性早搏(VPC)密度的自发变异。**方法:**分析 200 例 VPC(≥ 240 次/24 h)病人 24 h 动态心电图, 其中男 91 例, 女 109 例, 平均年龄(40.9 ± 14.4) 岁。临床诊断冠心病 64 例, 高血压病 16 例, 其他心脏病 6 例; 114 例未发现器质性心脏病。记录动态心电图前停用所有抗心律失常药至少 5 个半衰期。应用直线回归分析, 观察 VPC 密度相邻小时与小时之间的相关性。每小时 VPC 密度既视为其前 1 h VPC 密度的因变量, 又作为其后 1 h VPC 密度的自变量。**结果:**200 例中, VPC 密度相邻小时与小时之间存在直线相关关系者共 154 例(77.0%), 平均相关系数 0.6577 ± 0.1330 。逐步回归分析显示, 相邻小时与小时之间 VPC 密度的相关性与 VPC 小时数百分比、平均每小时 VPC 密度、VPC 提前指数以及是否存在二或三联律有关, 与年龄、性别、基础心脏病、平均心率无关。24 h VPC 密度分布呈昼夜节律。**结论:**相邻小时与小时之间 VPC 密度的自发变异存在直线相关。

主题词 心律失常; 回归分析

中图分类号 R 541.7; 195.1

SPONTANEOUS VARIABILITY OF VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS DENSITY BETWEEN ADJACENT HOURS

Wu Wei Zhang Xuming Kong Minyi

(Division of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Abstract Objective: To determine the characteristics of spontaneous variability of ventricular premature contractions (VPCs) density between adjacent hours. **Methods:** 24-hour Holter electrocardiogram was analysed in 200 consecutive patients with VPCs which density was at least 240 per hour (91 male, 109 female, mean age (40.9 ± 14.4) yr old after withdrawing antiarrhythmic agents for at least 5 half-lives. The underlying heart diseases included coronary heart disease in 64, essential hypertension in 16, and other heart diseases in 6 patient. In the remaining 114 patients organic heart diseases were not detected. Linear regression analysis, in which VPCs density hourly serves as the dependent variable (y_1) for its predecessor (x_1) and the independent variable (x_2) for its successor (y_2) as well, was used to describe the relationship of VPCs density variations. **Results:** In 200 patients, presence of linear correlation of VPCs density between successive hours was found in 154 patients (77.0%) with mean correlation coefficients 0.6577 ± 0.1330 . Stepwise regression analysis revealed that the closeness of linear correlation of VPCs density between successive hours was mainly affected by the percent VPCs hours, mean VPCs density per hours, VPCs premature index, and presence or absence of VPCs bigeminy or trigeminy. Whereas age, sex, underlying heart disease, and mean heart rate exerted no independent influence on VPCs density of hour-to-hour variability. There was a circadian distribution of VPCs density with a peak at day time and a nadir at night time. **Conclusion:** Linear correlations of VPCs density between adjacent hours in patients with chronic arrhythmias were well demonstrated.

Subject headings arrhythmia; regression analysis

合理评价药物对室性早搏(VPC)抑制作用所面临的主要困难是VPC密度存在极大的自发变异。Morganroth^[1]和Sami^[2]等学者曾应用数理统计方法研究VPC密度天与天之间的自发变异,但罕见应用数理统计方法研究VPC密度相邻小时与小时之间自发变异的报道。作者曾在小样本的观察中发现,相邻小时与小时之间VPC密度的自发变异存在直线相关^[3,4]。但在大样本中,VPC密度相邻小时与小时之间的自发变异是否还存在着这些规律?影响变异的因素是什么?为此,作者设计了本研究。

1 对象和方法

1.1 研究对象

从本院1990年6月至1997年2月4901例(次)24h动态心电图记录中,选择满足下列条件的VPC连续病例:①VPC密度 ≥ 240 次/24h(即平均VPC密度 ≥ 10 次/h);②基础心律为窦性心律,除外人工心脏起搏心律、心房颤动、房室传导阻滞及室内阻滞;③从未服用任何抗心律失常药,或记录动态心电图前停用所有抗心律失常药至少5个半衰期;④除外急性心力衰竭、电解质紊乱、药物过量或中毒、急性感染、肝肾功能不全以及3个月内曾有急性心肌梗塞者;⑤动态心电图记录时间 ≥ 22 h;⑥分析干扰伪差 $\leq 5\%$;⑦同一病例多次记录动态心电图者,仅选择该例符合入选条件的首次记录。

符合入选标准的连续病例共200例,其中男91例,女109例,平均年龄(40.9 \pm 14.4)岁(15~81岁)。临床诊断冠心病64例(其中陈旧性心肌梗死8例),高血压病16例,其他心脏病6例(包括二尖瓣脱垂、心肌病、先天性心脏病等)。114例未发现器质性心脏病。

1.2 研究方法

1.2.1 动态心电图 连续记录每例病人双极双通道或三通道24h动态心电图,将记录磁带或记录盒置于DMI ALTAIR 8400型动态心电图分析系统上进行分析,并以人工校正,记录VPC密度(次/h)。

1.2.2 直线回归分析 VPC密度呈偏态分布,故先予以对数变换,公式: $\log(\text{VPC密度}+1)$ 。每小时VPC密度既视为其前1h VPC密度(自变量 x_1)

的因变量 y_1 ,又作为其后1h VPC密度(因变量 y_2)的自变量 x_2 ,即 $x = x_n, y = x_{n+1}$ 。建立直线回归方程,记录相关系数,当 $P < 0.05$ 时,认为该例病人相邻小时与小时之间VPC密度存在直线相关关系。

1.2.3 其它观察指标 VPC小时数百分比(即每例病人有VPC的小时数在24h中所占的百分比,%) ,平均每小时VPC密度(次/h),成对VPC小时数百分比(即每例病人有成对VPC的小时数在24h中所占的百分比,%) ,24h成对VPC总数(次/24h),是否存在二、三联律,是否存在非持续性室性心动过速,VPC提前指数(即偶联间期/QT间期),VPC密度的昼夜节律,平均心率(次/min)。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。VPC密度先行对数变换,或以中位数表示。应用SAS软件包进行直线回归分析、逐步回归分析、卡方检验。

2 结果

2.1 一般资料

200例病人的平均每小时VPC密度(290.8 \pm 357.2)次/h(10.1~2276.1次/h),平均VPC小时数百分比92.9% \pm 13.7%(26.1%~100.0%)。存在成对VPC的病人共81例(81/200,40.5%),最高成对VPC小时数百分比为100.0%,最大24h成对VPC总数为1125次/24h。存在二、三联律的病人共101例(101/200,50.5%),有非持续性室性心动过速的病人共21例(21/200,10.5%)。平均VPC提前指数1.16 \pm 0.19(0.81~2.00)。平均心率(75.8 \pm 9.9)次/min(48~111次/min)。

2.2 相邻小时与小时之间VPC密度的相关性

200例中,相邻小时与小时之间VPC密度存在直线相关关系者共154例(154/200,77.0%),无直线相关关系者共46例(46/200,23.0%),平均相关系数0.5536 \pm 0.2279($n=200$)。存在直线相关者的平均相关系数0.6577 \pm 0.1330(0.4147~0.9148, $n=154$)。表1显示,小时与小时之间VPC密度的相关性与VPC密度有关($P < 0.05$)。

2.3 相邻小时与小时之间VPC密度相关性与其它指标的关系

逐步回归分析结果表明,相邻小时与小时之间VPC密度的相关性与VPC小时数百分比、平均每

小时 VPC 密度、VPC 提前指数以及是否存在二或三联律有关。公式为:相关系数(r)= $0.5368 - 0.0029(\text{VPC 小时数百分比}) + 0.0490(\text{平均每小时 VPC 密度}) + 0.1216(\text{VPC 提前指数}) + 0.0277(\text{二或三联律})$ 。即 VPC 小时数百分比低、平均

每小时 VPC 密度较大、VPC 提前指数较大、存在二或三联律时,小时与小时之间 VPC 密度的相关性较好。相关系数与年龄、性别、基础心脏病、平均心率、成对 VPC 小时数百分比、24 h 成对 VPC 总数、是否存在非持续性室性心动过速无明显关系。

表 1 相邻小时与小时之间 VPC 密度的直线相关性

Table 1 The linear correlation of VPCs density between adjacent hours n (%)

	n	Presence	Absence	χ^2	P
Underlying heart disease					
Coronary heart disease	64	46(71.9)	18(28.1)		
Hypertension or others	22	17(77.3)	5(22.7)		
None	114	91(79.8)	23(20.1)	1.4637	0.4810
VPC density					
$\leq 30/\text{h}$	37	23(62.2)	14(37.8)		
$> 30/\text{h}$	163	131(80.4)	32(19.6)	5.6437	0.0175
Percent VPC hours					
100%	133	107(80.5)	26(19.5)		
$< 100\%$	67	53(79.1)	14(20.9)	0.0505	0.8222

Note: VPC: ventricular premature contractions; None: no organic heart diseases were detected

2.4 VPC 昼夜节律

200 例 VPC 密度呈昼夜节律分布,高峰出现在 11:00 和 21:00,低谷出现在夜间(图 1)。

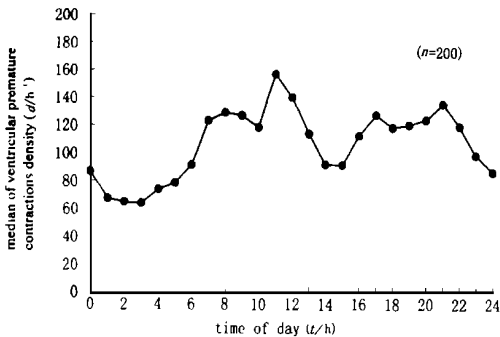


图 1 室性早搏密度的昼夜节律

Fig. 1 Circadian distribution of ventricular premature contractions density

3 讨论

以 VPC 密度变化作为药物疗效评价指标所面临的主要问题是 VPC 密度本身存在着极大的自发变异,小时与小时之间的自发变异尤为明显^[1~5]。

显然,目前仍然沿用的以 VPC 密度减少百分比作为抗心律失常药物临床疗效的评价标准缺乏合理性。Morganroth^[1]和 Sami^[2]等首先将方差分析、直线回归方法引入临床分析 VPC 密度的自发变异。他们的方法着重考虑群体病人 VPC 密度天与天之间的自发变异,适用于持续时间 1~2 周以上的慢性药物试验。其存在问题主要是:①需要大量的时间和费用;②不适用于指导个体病人选药。Gaughan 等^[6]曾提出采用单次大剂量口服给药法进行急性药物试验,旨在 5~6 h 以内判断某一药物是否有效。该方法虽然节省了不少时间和费用,但尚未考虑排除 VPC 密度自发变异对药物疗效评价的影响。Raeder 等^[7]应用直线回归方法分析每个 VPC 病人相邻小时与小时之间 VPC 密度的自发变异,将数理统计方法引入了急性药物试验,而且强调药效评价标准个体化。我们对此进行了更深入、系统的探讨^[4],发现个体病人自身 VPC 密度相邻小时与小时之间存在直线相关现象。根据这一研究结果设计了急性药效评价方法,在建立预测 VPC 密度变化可信区间时,充分估计个体病人自身 24 h,甚至 48 h 相邻小时与小时之间 VPC 密度的自发变异,为在临床上能广泛采用这种新的数理统计

方法进行急性药物试验,必须是大多数病人的VPC密度相邻小时与小时之间的自发变异均有直线相关这一规律。本研究在200例病人中发现,相邻小时与小时之间VPC密度存在直线相关关系者占77.0%。若采用48h连续记录动态心电图分析,估计VPC密度相邻小时与小时之间存在直线相关者的例数还会增加^[4]。

以往研究已表明,VPC密度愈高,天与天之间的自发变异程度愈低^[1,3]。本研究亦发现,VPC密度愈高,小时与小时之间的变异程度同样愈低,直线相关性愈好。我们采用逐步回归分析还发现,相邻小时与小时之间VPC密度的相关性与VPC小时数百分比有关。本研究是在本组病例VPC小时数百分比为100%者占多数(66.5%,133/200)、平均VPC小时数百分比达92.9%的前提下,提示VPC小时数百分比低时、VPC密度小时与小时之间的相关性较好,尚未能因此而说明VPC小时数百分比愈低,VPC密度小时与小时之间的相关性愈好。一般VPC密度较高时,易存在二或三联律,也可以解释是否存在二或三联律与VPC密度小时与小时之间的相关性有关。至于VPC提前指数对VPC密度小时与小时之间相关性的影响,目前尚无合理的解释。基础心脏病、年龄、性别等对VPC密度天与天之间的变异程度是否有影响尚存争议^[8,9]。本研究则显示,基础心脏病、年龄、性别等对VPC密度相邻小时与小时之间的直线相关性无明显关系。由于研究中存在成对VPC和非持续性室性心动过速的例数均较少,这些指标与VPC密度相邻小时与小时之间的变异程度的关系,尚有待于今后研究进一步证实。平均心率对VPC密度天与天之间的自发变异程度无明显影响^[8],本研究也提示,平均心率对VPC密度小时与小时之间的自发变异程度同样无明显影响。

已有研究证实,VPC密度分布存在昼夜节律^[8,10]。本研究结果与此相近。VPC密度自发变

异和昼夜节律分布的机理尚未明了,植物神经系统在其中可能起重要作用。

参 考 文 献

- 1 Morganroth J, Michelson E L, Horowitz L N, *et al* · Limitation of routine long time electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency · *Circulation*, 1978, 58(3):408
- 2 Sami M, Kraemer H, Harrison D C, *et al* · A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy · *Circulation*, 1980, 62(6):1172
- 3 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):58
- 4 伍卫,张旭明,梅伯英,等·急性非侵入性评价抗室性心律失常药物疗效方法的探讨·*中山医科大学学报*,1994,15(3):210
- 5 Winkle R A · antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy · *Circulation*, 1978, 57(6):1116
- 6 Gaughan C E, Lown B, Lanigan J, *et al* · Acute oral testing for determining Antiarrhythmic drug efficacy: I · Quinidine · *Am J Cardiol*, 1976, 38(6):677
- 7 Raeder E A, Hohnloser S H, Vlay S C, *et al* · Short term variability of ventricular arrhythmia and rapid assessment of drug efficacy · *J Am Coll Cardiol*, 1989, 13(2):140A
- 8 Raeder E A, Hohnloser S H, Graboyes T B, *et al* · Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia · *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12(3):656
- 9 Anastasiou-Nana M I, Menlove R L, Nanas J N, *et al* · Changes in spontaneous variability of ventricular ectopic activity as a function of time in patients with chronic arrhythmias · *Circulation*, 1988, 78(2):286
- 10 凌莉,伍卫·室性早搏自发变异周期性的分析·*中山医科大学学报*,1997,18(1):37

(1997 - 12 - 23 收稿 1998 - 08 - 21 修回)