

从回顾性队列研究构建急性心肌梗死远期预后因素的 Cox 比例风险回归模型

农一兵¹ 林 谦² 段文慧³ 杨宏丽¹

摘要 目的 研究包括中药汤剂在内的多种可能因素对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)远期预后的影响。方法 连续收集 1996 年 1 月—2002 年 4 月间渡过急性期的 AMI 患者(共 162 例)的病历资料,随访观察患者发生死亡和重大心脑血管事件的预后情况,用 Cox 比例风险回归模型分析可能因素对预后的影响。结果 年龄每增加 10 岁,心功能纽约分级升高 1 级,死亡的相对危险度分别上升到 1.983 和 3.169,应用中药汤剂和血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)则分别降低到 0.177 和 0.161;以包括死亡在内的重大心脑血管事件为终点,年龄每增加 10 岁,心功能纽约分级升高 1 级,终点事件的相对危险度分别上升到 2.021 和 1.863,有前壁梗死、心律失常和糖尿病史则分别上升到 2.903、2.588、4.039,而使用中药汤剂和 ACEI 制剂能使之下降到 0.093 和 0.141。结论 年龄、心衰、前壁梗死、心律失常、糖尿病史是 AMI 远期预后的危险因素,而早期应用中药汤剂和 ACEI 制剂是保护因素。

关键词 急性心肌梗死;预后;Cox 比例风险回归模型;回顾性队列研究

Constructing a Cox Proportional Hazard Regression Model of Prognosis Factors of Acute Myocardial Infarction by Retrospective Cohort Study NONG Yi-bing, LIN Qian, DUAN Wen-hui, et al *Affiliated Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700)*

Objective To study the effects of the potential factors, including Chinese herbal decoction, on the long-term prognosis of acute myocardial infarction(AMI). **Methods** Previous clinical data of 162 patients with AMI were collected, who were followed-up to observe the important events for prognosis, as death and cardio-cerebral episode, and the Cox proportional hazards regression model was used to assess the relative factors. **Results** The degree of cardiac function(by New York grading)increased 1 grade when age increased for 10 years, and the relative hazardous degree(RHD)raised to 1.983 and 3.169. After treatment with Chinese herbal decoction and angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI), the RHD could be reduced to 0.177 and 0.161 respectively. Taking the important cardio-cerebral events, including death, as the endpoint, when age increased for 10 years, the cardiac function would increase for 1 grade and RHD of endpoint events increased to 2.021 and 1.863, if patients had history of anterior infarction, arrhythmia and diabetes mellitus, it increased to 2.903, 2.588 and 4.039 respectively. Chinese decoction and ACEI treatment could reduce it to 0.093 and 0.141 respectively. **Conclusion** Age, heart failure, anterior infarction, arrhythmia and diabetes mellitus are the hazardous factors of the long-term prognosis of AMI, Chinese herbal decoction and ACEI are the protective factors.

Key words acute myocardial infarction; prognosis; Cox proportional hazard regression model; retrospective cohort study

随着循证医学的兴起,对疾病疗效的评价,更多地
向注重生存率、病死率、严重医学事件(如重大心脑血管
事件)发生率等方面发展。在急性心肌梗死(acute my-
ocardial infarction, AMI)领域,许多大型的临床试验都

把这些远期预后指标作为评价的主要指标,为临床提
供了令人信服的证据。在预后研究中, Cox 比例风险
回归模型以能够处理截尾数据的独特优势,成为目前
应用最广的多因素分析方法。而中医药、中西医结合
治疗 AMI 的研究,仍以近期疗效为多,远期预后的研
究报告甚少,极大限制了研究结论的临床指导意义。

为此,我们设计了一项较大样本的回顾性队列研
究,探讨包括辨证论治中药汤剂在内的各种因素对 AMI
远期预后的影响,并构建其 Cox 比例风险回归模型。

基金项目 北京中医药大学科研基金资助项目(No. Y2001-10)

作者单位 1. 北京中医药大学附属东直门医院(北京 100700) 2.
北京中医药大学附属东方医院 3. 中国中医研究院西苑医院

通讯作者:农一兵, Tel: 010-84019732, 010-81984972, E-mail:

nelumbo@vip.sina.com

临 床 资 料

以 1996 年 1 月—2002 年 4 月因 AMI 在北京中医药大学附属东直门医院、东方医院心内科住院并渡过急性期(28 天)的资料完整的所有患者为研究对象,共 162 例,按照急性期期间是否接受辨证论治中药汤剂治疗分为中药治疗组和对照组。治疗组 133 例,男 90 例,女 43 例,年龄 35~87 岁,平均(66.56±10.16)岁,梗死部位:前间壁 14 例,前壁 20 例,广泛前壁 17 例,下壁 24 例,后壁 1 例,内膜下 13 例,两壁以上 44 例;心功能:从 NYHA I 级到 IV 级分别有 57、35、17、24 例;发病时伴有心律失常 63 例;有心绞痛病史 42 例;糖尿病史 30 例,高血压病史 61 例,脑血管病史 28 例,高脂血症史 63 例。对照组 29 例,男 15 例,女 14 例;年龄 36~81 岁,平均(66.00±10.14)岁,梗死部位:前间壁 2 例,前壁 9 例,广泛前壁 2 例,下壁 9 例,内膜下 3 例,两壁以上 4 例;心功能:从 NYHA I 级到 IV 级分别有 11、11、4、3 例;发病时伴有心律失常 13 例;有心绞痛病史 9 例,糖尿病史 5 例,高血压病史 13 例,脑血管病史 6 例,高脂血症史 18 例。两组在年龄、性别、梗死部位、心功能、心律失常、心绞痛病史、糖尿病史、高血压病史、脑血管病史、高脂血症史等方面比较差异均无显著性。中药汤剂以外的其他治疗,溶栓、抗血小板药、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibition, ACEI)、β 受体阻滞剂、调血脂药的使用情况,治疗组分别为 38、133、80、72、46 例,对照组为 4、29、21、19、16 例,两组比较差异均无显著性,具有可比性。

方 法

1 随访方法 查阅所有入选患者发生 AMI 后在我院住院的历次病历,收集其首次发生 AMI 时的各种预后因素。并按照病历所记录的通讯方法,进行电话随访或家访,收集预后指标资料。随访工作在 2002 年 6—8 月完成,随访截止至 2002 年 8 月 31 日。

2 观察指标

2.1 预后因素 包括年龄、性别等一般因素,梗死部位、心功能、心律失常、心绞痛病史、高血压病史、糖尿病史、脑血管病史、高脂血症史等病情因素,以及溶栓、ACEI 类药物、β 受体阻滞剂、调血脂药和中药汤剂等干预因素。

2.2 预后指标 即终点事件。主要终点事件是死亡,并记录死亡原因(心源性死亡、非心源性死亡)及时间。次级终点事件是除死亡以外的其他重要心脑血管事件:再次心肌梗死、心脏骤停、II 度及 II 度以上心力衰竭、脑出血或脑梗死,以及事件发生的时间。

生存时间以 AMI 发病日期为起始点,以死亡为终点,仍生存者以随访截止日期为终点,中途失访时以最后一次访问时间为终点。在对所有事件(死亡及其他重要心脑血管事件)进行分析时,以首次事件发生时的日期为准计算生存时间。

3 统计学方法 使用 SPSS 10.0 统计分析软件,采用生存分析—Cox 回归分析—向前逐步回归法(Survival-Cox Regression-Forward stepwise)构建回归方程。

4 对影响因素和预后指标进行量化 见表 1。

表 1 影响因素和预后指标及其量化值

变量	量化值
X ₁ 年龄	20~29 2 ;30~39 3 ;40~49 4 ;50~59 5 ; 60~69 6 ;70~79 7 ;80~89 8
X ₂ 性别	男 1 ;女 2
X ₃ 前间壁梗死	有 1 ;无 0
X ₄ 前壁梗死	有 1 ;无 0
X ₅ 广泛前壁梗死	有 1 ;无 0
X ₆ 侧壁梗死	有 1 ;无 0
X ₇ 下壁梗死	有 1 ;无 0
X ₈ 后壁梗死	有 1 ;无 0
X ₉ 右室梗死	有 1 ;无 0
X ₁₀ 心内膜下梗死	有 1 ;无 0
X ₁₁ 心功能	NYHA I 级 1 ;II 级 2 ;III 级 3 ;IV 级 4
X ₁₂ 心律失常	有 1 ;无 0
X ₁₃ 心绞痛病史	有 1 ;无 0
X ₁₄ 高血压病史	有 1 ;无 0
X ₁₅ 糖尿病病史	有 1 ;无 0
X ₁₆ 脑血管病史	有 1 ;无 0
X ₁₇ 高脂血症史	无 0 ;有 1 ;不详 2
X ₁₈ 溶栓	溶栓 1 ;未溶栓 0
X ₁₉ ACEI	使用 1 ;未使用 0
X ₂₀ β 受体阻滞剂	使用 1 ;未使用 0
X ₂₁ 调血脂药	使用 1 ;未使用 0
X ₂₂ 中药汤剂	使用 1 ;未使用 0
t ₁ 生存时间 (以死亡为终点)	天数
Y ₁ 患者的结局 (以死亡为终点)	死亡 0 ;生存 1 ;失访 2 (后二者为截尾)
t ₂ 生存时间 (死亡和次级终点)	天数
Y ₂ 患者的结局 (死亡和次级终点)	终点事件发生 1 ;未发生 0

结 果

1 随访结果 见表 2。由于周边社区搬迁,联系方式改变,导致本研究的失访率偏高,总计 29.0%(47 例)的患者没有完整观察到截止日期,但由于 Cox 比例风险模型可以处理截尾数据,而且经分析两组失访率比较差异无显著性,因此探讨早期中药治疗对预后

表 2 随访结果 [例(%)]

组别	例数	失访	生存	死亡	次级终点			
					再次心 肌梗死	心脏 骤停	Ⅱ度及Ⅱ度以上 心力衰竭	脑出血 或脑梗死
治疗	133	40(30.1)	83	10	2	0	12	3
对照	29	7(24.1)	18	4	1	0	2	1
总计	162	47(29.0)	101	14	3	0	14	4

的影响仍具有一定的意义。

2 研究各因素与主要终点结局(Y_1)之间的关系各因素($X_1 - X_{22}$)中只有年龄、心功能、ACEI、中药汤剂 4 个变量进入了 Cox 回归模型(表 3),得到风险回归方程 1 ,模型的得分检验卡方值为 26.005 , $P < 0.001$,模型有统计学意义。其中年龄和心功能为死亡的危险因素 ,年龄每增大 10 岁 ,死亡风险增加为原来的 1.983 倍(相对危险度);心功能每增加 1 个等级 ,死亡风险增加至 3.169 倍。ACEI 和中药汤剂为死亡的保护因素 ,使用 ACEI 类药物的死亡风险是未使用的 16.1% ,使用辨证论治中药汤剂的死亡风险仅是未使用者的 17.7%。

表 3 以死亡为终点事件的 Cox 比例风险模型

因素	系数 B	系数标准 差 SE	P	相对危险度 EXP(B)	相对危险度 95% 可信区间	
					下限	上限
X_1 年龄	0.684	0.326	0.036	1.983	1.047	3.754
X_{11} 心功能	1.153	0.322	<0.001	3.169	1.685	5.957
X_{19} ACEI	-1.827	0.677	0.007	0.161	0.043	0.606
X_{22} 中药汤剂	-1.732	0.670	0.010	0.177	0.048	0.658

风险回归方程 1 : $h(t_1, X)/h_0(t_1) = \text{EXP}(0.684X_1 + 1.153X_{11} - 1.827X_{19} - 1.732X_{22})$ 注 :风险函数 $h(t_1, X)$ 表示在时点 t_1 ,在各种因素($X : X_1, X_{11}, X_{19}, X_{22}$)影响下的风险量 ; $h_0(t_1)$ 表示在时点 t_1 若不存在这些影响因素时的基本风险量 ; $\text{EXP}(X)$ 表示以 e 为底的指数函数 , $e \approx 2.71828$;下表同

3 研究各因素与所有终点事件的关系 年龄、前壁梗死、心功能、心律失常、糖尿病史、ACEI、中药汤剂进入了 Cox 回归模型 ,见风险回归方程 2。模型的得分检验卡方值为 54.991 , $P < 0.001$,模型有统计学意义。相似的 ,除后二者是保护因素以外 ,其他因素均为发生终点事件的危险因素(表 4)。其中使用辨证论治中药汤剂治疗 ,发生终点事件的风险仅为未使用者的 9.3%。

表 4 以所有事件为终点事件的 Cox 比例风险模型

因素	系数 B	系数标准 差 SE	P	相对危险度 EXP(B)	相对危险度 95% 可信区间	
					下限	上限
X_1 年龄	0.704	0.207	0.001	2.021	1.347	3.032
X_4 前壁梗死	1.066	0.484	0.028	2.903	1.124	7.497
X_{11} 心功能	0.622	0.191	0.001	1.863	1.280	2.711
X_{12} 心律失常	0.951	0.443	0.032	2.588	1.085	6.172
X_{15} 糖尿病史	1.396	0.464	0.003	4.039	1.627	10.031
X_{19} ACEI	-1.957	0.490	<0.001	0.141	0.054	0.369
X_{22} 中药汤剂	-2.375	0.587	<0.001	0.093	0.029	0.294

风险回归方程 2 : $h(t_2, X)/h_0(t_2) = \text{EXP}(0.704X_1 + 1.066X_4 + 0.622X_{11} + 0.951X_{12} + 1.396X_{15} - 1.957X_{19} - 2.375X_{22})$

讨 论

1 重视远期预后指标是循证医学的一个特征 ,Cox 比例风险回归模型是预后研究中应用最广的多因素分析方法。

在 AMI 领域 ,如 FTT、ISIS-2、TIMI 等试验证实了溶栓治疗能显著地降低病死率 ,PAMI 和 GUSTO-II 等试验显示直接介入治疗的远期死亡率明显低于溶栓治疗 ;而 CAST 试验则表明 AMI 后积极使用英卡胺、氟卡胺和莫雷西嗪等抗心律失常药物虽然可以抑制室性心律失常 ,但却明显增加了心律失常所致的死亡和总病死率 ,这些试验的正面和反面结论都成为指南性的意见 ,引导 AMI 的临床治疗进入循证医学时代^[1,2]。而中医药、中西医结合治疗 AMI 的远期预后研究报告甚少 ,极大限制了研究结论的临床指导意义。

在预后研究中 ,Cox 比例风险回归模型具有独特的优势 ,能够处理截尾数据(包括观察结束时仍生存的病例和失访病例)。应用该方法 ,可以筛选出与疾病结局有关的主要预后因素 ,及其这些因素在决定预后中的相对比重 ,以助于建立该疾病的预后函数或预后指数 ,对临床患者的预后风险进行评估^[3]。

本研究以远期预后为观察终点 ,构建了 AMI 的 Cox 比例风险回归模型。

2 本研究显示在 AMI 的早期使用辨证论治中药汤剂 ,能降低患者的远期死亡风险和其他重大心脑血管事件的风险。

以往中医研究认为 AMI 初期疼痛剧烈 ,病机以血瘀、痰阻、寒凝、气滞为主 ,治疗当活血、祛瘀、温通心脉 ,疼痛缓解后 ,虚相渐露 ,以气虚血瘀为主 ,或兼见痰浊和阳虚、阴虚 ,治当益气活血 ,佐以化痰 ,辅以温阳、养阴等法。多项研究已经表明 ,加用中药治疗 ,在防治 AMI 心衰、休克、心律失常等方面优于单纯西医治疗^[4]。本研究的中药治疗也以活血、益气、化痰等法则为主 ,其中活血 100 例(77.5%)、益气 89 例(69.0%)、化痰 83 例(64.3%)、清热 37 例(28.7%)、养阴 25 例(19.4%)、理气 9 例(7.0%)、温阳 5 例(3.9%)。研究结果提示在 AMI 早期应用辨证论治中药汤剂对远期预后有保护作用 ,初步从回顾性研究的角度为中药治疗 AMI 提供了基于循证医学的证据。

3 本研究的结果表明年龄、心衰、前壁梗死、梗死后心律失常、糖尿病史是 AMI 远期预后的危险因素。

以往报告表明 ,AMI 远期预后的影响因素主要包括 心功能、梗死后心肌缺血及心律失常、梗死次数和部位 ,以及年龄、性别 ,是否合并高血压、糖尿病等^[5,6]。

本研究基本涵盖了以上各种因素,其中梗死后心肌缺血因为缺乏统一的测量工具未进行,而再次梗死在本研究中是作为结局指标来研究的,因此梗死次数未纳入因素分析。除了高血压病史以外,本研究的结果与既往文献报告是基本符合的,在一定程度上说明了本模型的可靠性。

4 本研究提示早期应用 ACEI 制剂和中药汤剂是 AMI 远期预后的保护因素,而其他治疗包括溶栓治疗都没有显示出正性或负性的影响。

大型临床试验表明 ACEI 能够逆转心室重构,是 AMI 预后的保护因素^[6],本研究也证实了这一点。溶栓开通是影响 AMI 远期预后的独立因素^[5,6],但本研究结果未能验证这一结论,这可能与溶栓的干预力度不足有关。本研究中溶栓率仅为 25.93%,不足 50%,而且仅依据病历资料难以判断梗死相关血管是否再通,因此影响了对溶栓治疗的评价。对调血脂药的分析也存在这种状况,其干预率只有 38.27%。临床研究认为 β 受体阻滞剂能够降低 AMI 后严重心律失常和猝死的发生率,从而改善预后^[6]。本研究中 β 受体阻滞剂的干预率达到 56.17%,但仍然未能进入回归方程,这可能与 β 受体阻滞剂的使用剂量不足有关。

全国范围的调查研究也表明,目前 AMI 的临床治疗与《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[7]尚存在差距,主要表现在早期再灌注治疗率和 ACEI、 β 受体阻滞剂、调血脂药的使用率偏低等^[8]。说明这是一个具有普遍性的问题,应该引起临床医生的注意,加强遵循《急性心肌梗死诊断和治疗指南》,进行有证据的临床治疗的力度。

5 本研究是一项回顾性队列研究,其论证强度受到一定因素的干扰。

本研究是队列研究,两个队列是自然形成的,由此造成两组例数差别较大(4.59:1),在一定程度上影响了对两组结局的评价。研究中住院期间资料的收集受到病历的限制,如 AMI 患者心功能的临床评价应该使用 Killip 分级标准,但由于许多病历未记录 Killip 分级,本研究只能按 NYHA 分级进行评价,受到一定的主观因素干扰。另外,由于缺乏完善的随访机制,导致失访率偏高,也在一定程度上影响了结论的可靠性。下一步研究应该进行前瞻性设计,多中心协作,在按照《急性心肌梗死诊断和治疗指南》进行规范的治疗基础上,尽量使用统一的中医干预方案,并建立统一的观察标准和完善的随访机制。

总之,本研究初步提示了早期中药汤剂治疗对万方数据

AMI 预后的保护作用,但受回顾性队列研究限制,其结论仍有待于前瞻性研究进一步验证。

参 考 文 献

- 1 胡大一,马长生. 心脏病学实践 2003—新进展与临床案例. 北京:人民卫生出版社,2003:248—257.
Hu DY, Ma CS. Practice in cardiology 2003 new advance and clinical cases. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003:248—257.
- 2 黄峻,王文. 心脑血管疾病大型临床试验. 南京:江苏科学技术出版社,1998:41—184,318—332.
Huang J, Wang W. Large-scale clinical trials of cardio-cerebrovascular diseases. Nanjing: Jiangsu Scientific and Technological Publishing House, 1998:41—184,318—332.
- 3 孙振球. 医学统计学. 北京:人民卫生出版社,2002:282—289.
Sun ZQ. Statistics in medicine. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:282—289.
- 4 张文康主编. 中西医结合医学. 北京:中国中医药出版社,2000:575—580.
Zhang WK, editor. Integrated traditional chinese and western medicine. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2000:575—580.
- 5 陈在嘉,高润霖. 冠心病. 北京:人民卫生出版社,2002:1100—1108.
Chen ZJ, Gao RL. Coronary heart disease. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:1100—1108.
- 6 李少波,姚震. 实用心脏病预后学. 北京:中国医药科技出版社,2003:72—97.
Li SB, Yao Z. Practical prognostic cardiology. Beijing: Chinese Medical and Pharmaceutic Science Press, 2003:72—97.
- 7 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志 2001 29(12):710—725.
The Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology, Editorial Board of Chinese Circulation Journal. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. Chin J Cardiol 2001; 29(12):710—725.
- 8 蒋立新,陈争鸣,谢晋湘,等. 中国急性心肌梗死和梗死后 2 级预防治疗状况调查. 临床心血管病杂志 2002;18(9):417—420.
Jiang LX, Chen ZM, Xie JX, et al. Survey of hospital management of myocardial infarction in China. J Clin Cardiol (China) 2002;18(9):417—420.

(收稿 2004-04-26 修回 2004-06-08)