

• 论著 •

我国非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者猝死
或心律失常死亡事件危险因素分析

OASIS 协作组

梁岩 谭慧琼 朱俊 章晏 刘力生

【摘要】目的 研究分析 OASIS 登记试验中国地区所有入选的非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者 2 年随访结束时, 猝死及心律失常死亡事件的发生及与多种因素之间的关系。**方法** 总结所有入选患者从入院至 2 年随访结束时主要死亡事件的发生情况及生存时间, 并采用生存分析 (Cox 回归) 模型, 分析患者就诊时一般情况、既往病史、住院与随访期间治疗及不良事件发生等 77 种因素在患者生存时间中所起的作用。**结果** 共注册 ACS 患者 2 294 例, 总死亡数为 174 例, 主要死因为猝死或心律失常 (占 52.9%)。增加死亡的主要危险因素有: 出院后随访期间的心肌梗死 (心梗) 频数, 首次住院期间 24 h 内心梗事件, 首次住院期间心力衰竭事件, 既往心梗病史, 首次住院期间复发性心绞痛, 首次住院天数, 患者年龄。减少死亡的保护因素有: 出院后随访期间应用硝酸酯类药物频数, 出院后随访期间应用抗血小板药物频数, 出院后随访期间应用 β 受体阻滞剂频数。**结论** 我国非 ST 段抬高 ACS 患者 2 年随访中以猝死或心律失常死亡为第一位死因, 死亡主要与患者冠心病严重程度和年龄有关。药物治疗, 特别是硝酸酯类药物、阿司匹林和 β 受体阻滞剂对主要死亡有保护作用。

【关键词】 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征; 心律失常; 死亡原因; Cox 回归分析

Risk factors of sudden death and death from arrhythmia in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes in China Chinese Coordinating Center of Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Registry, LIANG Yan, TAN Hui-qiong, ZHU Jun, ZHANG Yan, LIU Li-sheng. Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: ZHU Jun

【Abstract】Objective To analyze the relationship between sudden death and death from arrhythmia and multiple risk factors in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes in two years of follow-up in China. **Methods** This study was a part of an international multicentre registry - Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS). The patients admitted to the hospital with non-ST elevation acute coronary syndrome were enrolled. No particular intervention was given for the treatment. All patients had been followed-up for two years. The patients' clinical characteristics, therapeutic regimes and major events during hospitalization and two years' follow-up period were recorded by filling in Case Report Forms according to the protocol offered by Canadian Cardiovascular Collaboration. Cox regression model was used to analyze the association with the most common causes of death and multiple factors recorded. **Results** From April 1999 to December 2001, 2 294 cases were enrolled in 38 hospitals in China nationwide. Among them 2 188 patients two years follow-up was accomplished. The mean age of the patients was (62.8 ± 8.1) years. Male gender was dominant (62.3%). The clinical diagnosis at admission was unstable angina in 88.5% of the patients and non Q-wave myocardial infarction (MI) in the remaining 11.5%. The mortality was 7.6% with total deaths of 174 by the end of 24-month follow up. The most common cause of death was severe arrhythmias or sudden death (92 cases, 52.9%). More than 70 factors were analyzed by Cox regression model in order to determine which were the predominant factors of death. Major risk factors that predisposed to death were: number of episodes of MI during follow-up period, re-MI within 24 hours during hospitalization, heart failure during hospitalization, previous history of MI, recurrent angina pectoris during hospitalization, the duration of hospitalization, and patient age. Protective factors that reduced the chance of death were: the frequency of using nitrate, frequency of taking anti-platelet medicine or β -blocker during follow-up period. **Conclusion** In China, the most common cause of death in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes is severe arrhythmias or sudden death, and it is related with the severity of coronary artery disease and the age of patients in majority of cases. Some factors that influence survival are similar to those established by previous evidence based medicine.

【Key words】 non-ST elevation acute coronary syndrome; arrhythmia; dead cause; Cox regression

基金项目: 国际多中心研究课题 OASIS 登记试验

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院阜外心血管病医院 通讯作者: 朱俊, 博士研究生导师, 教授, 主任医师

作者简介: 梁岩 (1967-), 女 (回族), 北京市人, 博士, 主治医师。

急性冠状动脉综合征(ACS)是一种比急性心肌梗死(AMI)更常见的住院病因,发病率较高,因此在临床诊断和治疗上仍具有挑战性。OASIS 登记试验^[1]是一项国际多中心针对 ACS 患者进行的登记研究,共随访 2 年,以便获得有关治疗策略、人口特征等方面的全面资料,用以评价和再评价不同的治疗措施及与重大事件的关系。该研究现已扩展到中国、俄罗斯、印度及东欧其他一些国家。本项研究是迄今为止我国首个有关非 ST 段抬高 ACS 规模最大、随访时间最长的前瞻性研究,该研究的结论旨在初步分析中国地区完成全部 2 年随访患者的主要死亡原因与入选及随访时众多因素的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象:本项研究按统一方案入选非 ST 段抬高的 ACS(包括不稳定型心绞痛和急性非 Q 波心肌梗死)患者,对入选患者的治疗不作任何干预,针对其临床特征、治疗措施和重大事件(如心肌梗死、顽固性心绞痛、心力衰竭、卒中、死亡、大出血)等进行前瞻性、多中心的追踪记录。其中重大事件的定义参照 OASIS 登记试验方案。2 年随访结束后,分析患者就诊时一般情况、既往病史及用药、住院期间治疗及并发症、出院带药、随访时服药及不良事件发生等 77 种因素在患者生存时间中所起的作用。

1.2 入选及排除标准

1.2.1 入选标准:包括所有因 ACS 胸痛入院的患者,如就诊时心电图正常,须有明确既往冠心病史,如陈旧性心肌梗死、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)或冠状动脉旁路移植术(CABG)史、冠状动脉造影异常及运动试验阳性。

1.2.2 排除标准:①心电图有 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 段抬高 ≥ 1 mV;②已知冠状动脉造影正常或有明显影响血流动力学的原发瓣膜病变;③肥厚性心肌病以及患有可能在 6 个月内影响寿命的其他系统疾病。

1.3 统计学分析:采用生存分析(Cox 回归)模型。首先计算出所有入选患者在 2 年随访结束时的生存时间,若无死亡则记为 24 个月;有死亡则计算具体生存月数,个别失访者生存时间以最后一次随访至下一次应随访时间的中值计算。在数据库中选取主要死亡原因即猝死或心律失常死亡的患者,将其分析状态定为 1,其余状态定为 0,以生存时间及分析状态作为基础,应用 SPSS 11.5 软件中的生存模型-Cox 回归,分析上述众多因素与第一位死因患者生存时间的关系。

2 结果

2.1 入选情况:从 1999 年 4 月开始中国地区共有 38 个中心参加此项工作,主要分布在我国西北、华北和东北地区。2000 年 12 月 31 日入选结束时共注册 ACS 患者 2 294 例,至 2002 年 12 月 31 日共有 2 188 例(占 95.4%)完成了全部 2 年随访,资料收集截至 2003 年 4 月。

2.2 患者临床特征:患者平均年龄(62.8 ± 8.1)岁,其中男性 1 429 例(占 62.3%)。患者就诊时心电图异常 2 060 例(占 89.8%),胸痛未缓解 1 121 例(占 48.9%);其中主要为 ST 段压低(占 41.4%)和 T 波倒置(占 19.3%)。入院诊断为不稳定型心绞痛 2 030 例(占 88.5%),非 Q 波心肌梗死 264 例(占 11.5%)。

2.3 患者既往病史:既往有高血压病史 1 318 例(占 57.5%);冠心病史 1 288 例(占 56.1%),其中心肌梗死 576 例(占 25.1%),PTCA 或支架治疗 93 例(占 4.1%),CABG 24 例(占 1.0%);吸烟 1 091 例(占 47.6%);糖尿病 420 例(占 18.3%);心力衰竭 169 例(占 7.4%);卒中 164 例(占 7.1%);存在出血危险 27 例(占 1.2%)。

2.4 主要事件及药物治疗:从入选至 2 年随访结束共发生主要事件 1 353 例,总发生率 59.0%,事件总数达 2 410 例次(表 1)。2 年随访期间共死亡 174 例(占 7.6%),其中 92 例死于猝死或心律失常(主要为恶性室性心律失常、心脏停搏)为主要死因(表 2)。药物治疗情况随时间延长有下降趋势(表 3)。

表 1 2 294 例 ACS 患者随访 2 年中主要事件发生情况及时间分布

Table 1 Characteristics and distribution of main events during two years of follow-up period in 2 294 cases with ACS

主要事件	发生数 (例(%))	时间分布(例次)				总计
		住院期间	随访 6 个月	随访 12 个月	随访 24 个月	
严重心绞痛	1 145(49.9)	886	276	237	215	1 614
心力衰竭	271(11.8)	145	58	56	79	338
死亡	174(7.6)	31	46	44	53	174
心肌梗死	168(7.3)	92	32	19	29	172
卒中	96(4.2)	13	28	25	39	105
大出血	6(0.3)	3	1	1	2	7
发生事件总例数	1 353(59.0)	1 170	441	382	417	2 410

表 1 提示,在 2 年随访过程中,最常见的事件为严重心绞痛(包括首次住院中顽固性心绞痛、复发性心绞痛以及随访期间因心绞痛住院),发生率达 49.9%;其次为心力衰竭,发生率为 11.8%。在首次住院期间事件发生比例明显高于此后的随访期。2 年中出现 2 次以上严重心绞痛或心力衰竭的病例

数较多,而卒中、心肌梗死死亡发生率在 4%~8%,除心肌梗死集中在首次住院期间外,其他事件更多地分布于随访期内。大出血的发生率仅为 0.3%。上述事件重复出现的比例亦较低。

表 2 2 294 例 ACS 患者随访 2 年中死亡情况及时间分布

死亡原因	死亡数(例)				总计 [例(%)]
	住院期间	随访 6 个月	随访 12 个月	随访 24 个月	
猝死或心律失常	19	25	21	27	92(52.9)
心源性休克或心力衰竭	10	9	14	12	45(25.8)
心脏破裂或室间隔穿孔	0	0	0	2	2(1.1)
出血性卒中	1	1	1	2	5(2.9)
其他卒中	0	4	3	2	9(5.2)
大出血	0	1	0	0	1(0.6)
其他血管因素	1	1	0	1	3(1.7)
其他心脏因素	0	0	1	0	1(0.6)
非心血管因素	0	5	4	7	16(9.2)
死亡总计	31	46	44	53	174(100.0)

表 2 提示,在死亡原因中,猝死或心律失常死亡为第一位,占半数以上;心源性休克或心力衰竭死亡为第二位,占 1/4;其他因素构成比较低。并且在上述 4 个时间段中,死亡分布相对平均,比较而言,首次住院期间死亡例数最少,死因也更为集中。

表 3 2 294 例 ACS 患者随访 2 年中药物治疗情况

药物种类	药物使用比例(例(%))				2 年下降率 (%)
	住院期间 (n=2 294)	随访 6 个月 (n=2 263)	随访 12 个月 (n=2 217)	随访 24 个月 (n=2 173)	
硝酸酯类药物	2 216(96.6)	1 883(83.2)	1 737(78.3)	1 592(73.3)	24.1
抗血小板药物	2 168(94.5)	1 886(83.3)	1 782(80.4)	1 693(77.9)	17.6
β受体阻滞剂	1 548(67.5)	1 207(53.3)	1 083(48.8)	1 007(46.3)	31.4
转换酶抑制剂	1 356(59.1)	945(41.8)	785(35.4)	725(33.4)	43.5
钙拮抗剂	1 317(57.4)	1 064(47.0)	959(43.3)	821(37.8)	34.1
调脂药物	1 071(46.7)	768(33.9)	601(27.1)	532(24.5)	47.5

注:下降率=(住院期间用药比例-随访 24 个月用药比例)/住院期间用药比例

表 3 提示,针对不稳定型心绞痛进行的有效药物治疗在住院期间比例最高,其中硝酸酯类药物和抗血小板药物达到 95%左右,其他各类药物应用率也在 50%~70%。随着随访时间的延长,上述药物的使用均有下降趋势,至 2 年随访结束时,调脂药物下降率甚至达到了 50%。

2.5 主要死亡事件影响因素(表 4):应用 Cox 回归模型,分析猝死或心律失常死亡与所登记 77 项主要因素的关系,发现 7 项危险因素及 3 项保护因素。

由表 4 可见,首次住院及随访中猝死或心律失常死亡,主要与患者冠心病的严重程度和年龄有关;随访中出现心肌梗死频数,住院期间 24 h 内发生心

肌梗死和既往有心肌梗死病史均为危险因素。第一次住院期间出现心力衰竭或复发性心绞痛,亦增加了猝死或心律失常死亡的风险;第一次住院时间较长或高龄的患者死亡风险明显增加。而随访期间药物治疗,特别是硝酸酯类药物、抗血小板药物及 β受体阻滞剂应用对猝死或心律失常死亡有保护作用。

表 4 猝死或心律失常死亡影响因素分析

影响因素	风险比	95%可信区间	P 值
随访期间心肌梗死频数	4.859	2.713~8.705	0.000
第一次住院期间 24 h 内心肌梗死	4.214	1.263~14.065	0.019
第一次住院期间心力衰竭	3.896	2.162~7.018	0.000
既往心肌梗死病史	1.878	1.153~3.058	0.011
第一次住院期间复发性心绞痛	1.801	1.117~2.902	0.016
第一次住院天数	1.497	1.035~2.165	0.032
患者年龄	1.048	1.021~1.076	0.001
随访期间硝酸酯类药物应用频数	0.627	0.049~0.801	0.000
随访期间抗血小板药物应用频数	0.641	0.503~0.817	0.000
随访期间 β受体阻滞剂应用频数	0.774	0.613~0.979	0.032

3 讨论

OASIS1997 年已在加拿大、美国、澳大利亚等 6 个发达国家完成第一部分 8 010 例患者的 2 年随访。作为该试验的第二部分,自 1999 年起,我国在 38 家中心针对因不稳定型心绞痛或急性非 Q 波心肌梗死入院的患者进行了较为系统的观察,包括基础特征、既往病史以及用药、入院情况、院内治疗及重大事件、出院带药、随访期间服药及不良事件发生等。试验结果在一定程度上代表了我国北方地区 ACS 患者的特性和治疗现状^[2],是国内首次针对此类患者进行的大规模、多中心、长期的随访调查。

根据本登记试验,我国非 ST 段抬高的 ACS 患者发病年龄以 60 岁左右居多,男性比例明显高于女性。绝大部分患者为不稳定型心绞痛,且存在心电图异常,其中 ST 段压低和 T 波倒置占 60.7%;而非 Q 波心肌梗死患者较少;就诊时近一半患者胸痛仍未缓解。既往病史中以高血压病、冠心病、吸烟比例较高,而糖尿病发生率相对较低。

上述患者群体在长期随访中,主要事件半数以上为严重心绞痛,心力衰竭居第二,两者多集中在第一次住院期间;死亡、心肌梗死的比例在 7%~8%,前者均匀分布,后者仍以第一次住院期间为主;卒中、大出血的比例较低。猝死或心律失常死亡为第一位的死因,占有死亡者的 52.9%。发生猝死或心律失常死亡的高危患者具有冠心病程度严重和高龄的特点。本研究结果发现:既往有心肌梗死,第一次住院期间 24 h 内心肌梗死和随访中出现心肌梗死频数均为危险因素;第一次住院期间心力衰竭、复发

性心绞痛反映了患者基础疾病的严重性,也是增加主要死亡的促进因素;高龄患者的死亡数亦有明显增加。SYMPHONY 试验结论与其有相似之处,在入选的 15 904 例患者中,预示 90 d 死亡的最强危险因素为高龄、随机入选时心率快及心力衰竭^[3]。上述结果提示我们,在临床实践中应注意识别这些高危患者,给予严密的监测,并加强治疗,密切随访,以减少病死率^[4]。而住院期间死亡病例略少于后期随访的特点同样证实了院内监测、抢救措施的及时、有效,另外可能与观察阶段相对较短有关。

根据国际大规模临床试验结果,在不稳定型心绞痛的药物治疗方面,基本肯定了 β 受体阻滞剂^[5]、抗血小板药物^[6-8]、低分子肝素^[9,10] 在缓解心绞痛、降低病死率、减少再梗死等心脏事件发生方面具有积极作用。硝酸酯类仍是最主要的治疗药物,不但可缓解和预防心绞痛发作,还可改善左室功能。血管紧张素转换酶抑制剂(如雷米普利)在心血管高危患者中应用,可有效降低病死率以及心肌梗死、卒中发生率^[11]。调脂药物在冠心病二级预防中亦起到了举足轻重的作用^[12]。本研究结果证实,在随访中长期使用硝酸酯类药物、抗血小板药物(主要为阿司匹林)和 β 受体阻滞剂对猝死或心律失常死亡有保护作用;而血管紧张素转换酶抑制剂和调脂药物的获益未显现,可能与入选病例数不够多及两种药物随访期间应用比例显著下降约 50% 有关。对本研究中占第一位死因的猝死或心律失常的治疗,多数临床试验已证实埋藏式心脏复律除颤器(ICD)及胺碘酮可显著降低病死率^[13,14],因此针对此类患者应加强监测,及时发现心律失常迹象,尽早采取措施,力求减少死亡发生。

尽管有足够的循证医学证据,本组患者在随访期间应用有效药物的比例仍有明显的下降趋势,这是一种十分严重的情况。其原因除患者对服用药物重要性认识不够外,也与医生未在医疗实践中坚持正确导向有关。怎样在我国将临床指南落实到患者长期治疗中,是我们面临的十分重要的问题。

参加 OASIS 登记试验的单位:中国医学科学院阜外心血管病医院,大连医科大学附属第一医院,北京军区总医院,中国医科大学附属第一医院,哈尔滨医科大学附属第一医院,石景山医院,海淀医院,中国医科大学附属第二医院,海军总医院,北京急救中心,大连医科大学附属第二医院,北京红十字朝阳医院,复兴医院,山东省立医院,山西省心血管病研究所,北京中日友好医院,西安医科大学第一附属医院,北京安贞医院,北京大学第三医院,大连市友谊医院,青海省医院,天津医科大学第二附属医院,青岛市立医院,陕西省人民

医院,兰州医学院第一附属医院,北京友谊医院,北京大学人民医院,唐山市中医医院,甘肃省人民医院心血管病研究中心,中国铁道建筑总公司总医院,包头医学院第三附属医院,西安医科大学第二附属医院,中国人民解放军第三〇一医院,白求恩医科大学附属第三医院,内蒙古自治区医院,水利部北京总医院,宝鸡市中心医院,内蒙古医学院第一附属医院

参考文献:

- 1 Piegas L S, Flather M, Pogue J, et al. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) registry in patients with unstable angina[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84: 7M - 12M.
- 2 杨胜利, 刘惠亮, 何作云. 炎症和急性冠状动脉综合征[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 570 - 573.
- 3 Newby L K, Bhapkar M V, White H D, et al. Predictors of 90 - day outcome in patients stabilized after acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24: 172 - 181.
- 4 赵玉生, 王士雯, 卢才义, 等. 急性心肌梗死并发心源性休克的临床特征与救治[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 148 - 150.
- 5 Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes; unstable angina and non - Q - wave myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1998, 97: 1195 - 1206.
- 6 Cohen M, Demers C, Gurfinkel E P, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non - Q - wave coronary events study group [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337: 447 - 452.
- 7 Spencer F A, Santopinto J J, Gore J M, et al. Impact of aspirin on presentation and hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE])[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90: 1056 - 1061.
- 8 Chang W C, Harrington R A, Simoons M L, et al. Does eptifibatid confer a greater benefit to patients with unstable angina than with non - ST segment elevation myocardial infarction? Insights from the PURSUIT trial [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23: 1102 - 1111.
- 9 Gurfinkel E P, Manos E J, Mejail R I, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26: 313 - 318.
- 10 The SYNERGY Executive Committee. Superior yield of the new strategy of enoxaparin, revascularization and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. The SYNERGY trial: study design and rationale [J]. *Am Heart J*, 2002, 143: 952 - 960.
- 11 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high - risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 145 - 153.
- 12 Marschner I C, Colquhoun D, Simes R J, et al. Long - term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the long - term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study; LIPID study investigators [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 56 - 63.
- 13 Kulasingam S L, Akiyama T, Mounsey J P, et al. Lower observed versus expected (based on U. S. age and gender specific rates) survival in patients treated for near - fatal ventricular arrhythmias [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, 27: 230 - 234.
- 14 Doggrel S A. Are implantable cardioverter - defibrillators always superior to amiodarone [J]? *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4: 2111 - 2114.

(收稿日期: 2004 - 09 - 01 修回日期: 2004 - 11 - 12)

(本文编辑: 李银平)