

心源性猝死的电生理预测

陈宁宁 徐伟

心源性猝死(SCD)是指由于心脏病发作而导致的突然死亡,ACC/AHA/ESC 2006 指南定义为“死于不可预知的循环骤停,往往由于心律失常所致,症状发作1 h内死亡”。在欧洲其年发生率约为100/100 000,在美国每年有300 000人发生SCD,SCD已经成为现代社会最为常见的致死性病因之一。SCD可有心脏病史,但半数以上患者无临床症状,因而对SCD的预测具有重要意义。SCD时多是首先表现为心搏骤停,心电图特征是心室颤动(简称室颤)、电机械分离和心电图静止。75%~80%是室颤,15%~20%是缓慢性心律失常,如高度房室传导阻滞和心脏停搏^[1]。目前已经有许多关于SCD危险因素、SCD预警因子的研究,本文对已行的SCD的电生理预测手段进行总结。

一、QRS复合波

QRS复合波表示心室除极过程,心肌疾病或传导系统疾病引起的传导延长,致使除极延迟和相应复极的分散,心电图表现为QRS复合波延长,这一改变直接促进了心律失常的发生。慢性充血性心力衰竭(简称心衰)患者QRS增宽的发生率在20%~50%。QRS延长是由于心室活化延迟导致的,以左束支传导阻滞多见,电活动改变引起机械活动的改变,致使血流动力学改变,最终的结果是心脏泵功能的下降增加心衰及死亡的风险。多个观察研究表明在LVEF下降的患者中QRS延长者预后不佳,尤其是冠状动脉疾病引起的LVEF下降。心衰患者伴有左束支传导阻滞者死亡率为50%~70%(随访50~60个月),QRS延长与SCD的关系目前仍不能确定,意大利心衰联盟证实左束支传导阻滞的患者一年内发生SCD风险增加35%。另有回顾性研究表明,充血性心衰患者的QRS \geq 120 ms是独立的SCD发生率增加的相关指标,尤其是在LVEF \leq 30%的患者中。但一些阴性实验存在,在无选择的心衰人群中调查发现QRS间期与收缩功能不全线性相关,但与全因死亡率无关^[2]。在植入型心律转复除颤器(ICD)植入患者中QRS的影响不确定^[3,4],其结果与实验选择的指标及实验方法相关。冠心病存在束支阻滞的患者2年内死亡率较QRS正常者增加,其中左束支传导阻滞是SCD的独立预警因子。队列分析表明非缺血性扩张性心肌病患者室内传导阻滞与SCD无明显相关。

分裂的QRS(fQRS)是常规12导联心电图中心室除极异常的又一标志,其产生是由于心肌瘢痕和(或)缺血引起的心室的异位激活。研究表明冠心病患者中fQRS是由于心肌瘢痕呈现传导阻滞。然而,fQRS并非冠心病所特有,在其他心肌疾病如心肌病、先天性心脏病、心律失常源性右心室萎缩/心肌病(ARVD/C)和Brugada综合征也会出现。fQRS在冠心病患者中与死亡率增加和心律失常事件有关,有实验分析表明fQRS组具有显著低的无事件生存率,对于死亡率无独立预测价值。然而,前瞻性研究表明在为一级预防SCD而行ICD的患者中fQRS也预示着心律失常事件。另外,Das等^[5-6]指出在具有Q波形成心肌梗死病史的患者中,fQRS也预示着反复发作的心脏事件的发生。非缺血性心肌病患者QRS分裂与无心脏疾病的对照组比较,这些微波预示着频发室性期前收缩(PVC)和SCD^[7]。在具有结构性心脏病或Brugada综合征的患者中,fQRS可以代表一片相对大的病理或生理异常区。对于Brugada综合征,分析表明fQRS组无事件(VF)生存相较于无fQRS组显著降低,fQRS表明存在自发室颤的先兆,晕厥发生率较高^[8]。

二、J波

J点是指QRS波群与ST段交界处的一个突发性转折点,它标志着心室除极的结束、复极的开始。J点之后的顿挫称为J波,J波诊断标准是J点抬高大于0.1 mV,持续时间大于20 ms,其表示早期复极化的存在,是许多临床综合征如Brugada综合征、原发性室颤和早期复极综合征的心电图标志。

心电图有J波的症候群如Brugada综合征、特发性室颤、急性冠状动脉综合征超急性期和早期复极综合征的离子流基础都是Ito增加,电生理基础都是心外膜与心内膜(包括M细胞)电位差和复极离散度增大,可产生2位相折返,前三者容易诱发室性心动过速、室颤和SCD,故称为J波综合征^[9]。

早期复极出现在健康人群中被认为是无害的,但在病例独立对照实验中研究表明除V1~V3导联,出现早期复极(尤其是下壁、侧壁导联)与室颤发生有关^[10-11],另外具有特发性室颤的患者,早期除极的发生率也增加^[12]。且另一关于普通人群的随访实验表明,中年人常规心电图下壁导联出现早期复极,其心源性死亡的风险增加,与病例研究的结果相一致^[13]。对于SCD的预测,急性冠状动脉综合征超急性期的J波和心电图特征具有十分重要的早期诊断治疗价值^[14]。

三、ST段

ST段改变多见于冠心病,心脏性猝死的病因中冠心病占70%~80%,其中急性冠状动脉综合征占50%~60%,因此认识

急性冠状动脉综合征超急性期的心电图特征具有十分重要的早期诊断治疗价值。冠心病患者中 ST 段较基线抬高或压低反映心肌缺血情况,缺血性压低的越明显,提示心内膜下缺血越严重,猝死易发生,ST 段明显抬高多为冠状动脉主干痉挛性闭塞,其远端无血液充盈,为梗死前期症状,“墓碑性”ST 段改变为早期急性心肌梗死表现,猝死率较高^[15]。心律失常源性右心室萎缩(ARVC)及 Brugada 综合征中常存在右束支传导阻滞伴 ST 段抬高,其预示着室颤及 SCD 的发生风险增加,而在心脏结构正常患者中,右束支传导阻滞伴有 V1~V3 导联出现 ST 段抬高预示着发生 SCD 风险增加。

四、QT 间期

QT 间期反映心室电位活动过程。国内外许多研究证实 QT 间期与室性心律失常的发生、SCD 的危险因素关系密切。现主要应用 QT 间期时间(心率校正的 QT 间期)、QT 离散度、QT 振荡等作为 SCD 的预测指标。

长 QT 是健康人群猝死的危险因素,实验表明 QT 间期延长与室性心律失常发生相关,而室性心律失常可诱发室颤及 SCD。QT 间期受心率影响,现公认将心率校正的 QT 间期(QT 间期/心率的平方根)作为 QT 间期替代指标应用于研究中。排除年龄、心肌梗死病史、心率和药物因素的影响,标准心电图测量的 QTc 延长是猝死的独立危险因素^[16-17]。QT 间期延长是 QT 延长综合征(LQTS)心电图的特征表现,QT 间期延长对长 QT 间期综合征 SCD 的预测是有价值的,相较于 QTc 短者,QTc 大于或等于 530 ms 发生 SCD 的风险增加^[18],另一在 LQTS 儿童中进行的实验表明,QTc 间期大于 500 ms 及有晕厥史的男孩风险增加,而晕厥史是女孩的惟一危险因素^[19]。在左心室收缩功能不全患者中部分观察实验表明 QT 延长与死亡率相关,在脑尿钠肽(BNP) >400 pg/ml 的心衰患者中延长的 QTc(>440 ms)是 SCD 等不良结局的有力预测因子,但阴性实验存在。在冠状动脉疾病中,排除糖尿病及影响 QTc 的药物对 SCD 的影响,原发性异常 QTc 延长 SCD 发生率增加 5 倍^[20]。一些研究者指出心肌梗死后心电图长 QT 间期预示更高的死亡风险,但是其他研究结果与这一观点相矛盾。

目前 QT 延长对 SCD 风险分级的影响的研究已经很多,而对于 QT 缩短的影响的研究却很少。在一般人群中以随机挑选的中年人为研究对象的实验表明,在未涉及的以社区为基础的个人,短 QT 间期并不能预示着全因死亡或心血管死亡风险的增加^[21]。短 QT 间期综合征(SQTS)也是一种具有遗传倾向的心电失调临床综合征,以短 QT 间期、阵发性心房颤动和(或)室性心动过速、SCD 为特征,是离子通道疾病。Brugada 等认为,QT 间期的缩短使心房和心室肌复极的离散度增加,促使折返形成,产生致命性心律失常。QT 间期对 SQTS 患者的预后预测价值尚需进一步研究。

QT 离散度即心电图中心室 QT 间期最大值与最小值之差,QT 离散度及其心率校正值与心肌细胞除极后复极不均匀有关,体表心电图上表现为 QT 间期延长和长短不一。当心室肌复极不稳定,QT 间期不固定,则室性异位激动极易落在心肌的“易损期”而引起室性心动过速、室颤^[22]。许多研究已证明 QT 离散度增加与死亡率增加相关。心肌缺血时,尤其是急性心肌梗死或并发心衰时,均可引起心肌复极异常,QT 离散度增大,对心律失常及猝死有一定预测作用。QT 离散度心率校正年龄在较大的男性或女性中是心因性死亡的重要预测指标。但近期一些研究表明 QT 离散度与预后无明显关系。

动态观察在记录过程的 QT 间期变化即 QT 振荡,是复极稳定性的标志,与心律失常的易患性相关,多用于冠心病心肌梗死患者预后评估,QT 振荡明显则预后较差,死亡风险增加。

五、T 波

T 波交替(TWA)描述 T 波形态次与次之间的波动,单个细胞水平的复极振荡引起表面心电图的 TWA,单个细胞水平的复极交替是体表心电图 TWA 的原因。不协调的交替导致足够强度能够引起间接的传导阻滞及室颤回路形成的空间梯度的形成,心脏复极动态不稳定增加 VF 发生率,为 SCD 提供病理基础^[23]。

TWA 是确定的心律失常易感性的心电图指标,其对于室性心律失常具有较高的阴性预测价值^[24]。收缩功能中度减低(LVEF <40%)的冠心病患者:TWA 对于持续性心律失常的阴性预测价值为 95%,TWA 阳性的发生率增加 2.1 倍^[25],但是在 QRS 增宽患者中的预测价值尚不肯定^[26]。而在收缩功能严重下降(LVEF 30%)的冠心病患者中,TWA 是否有用尚不明确^[25]。具有非缺血性收缩功能不全的患者:TWA 对于 2 年内发生心律失常的阴性预测价值为 97.1%,TWA 异常的患者具有 17.7% 的发生率^[27],阴性实验也存在,对于 SCD-HeFT(心衰患者的 SCD)TWA 测试并不能预测心律失常事件及死亡率,虽然在 TWA 阴性患者中事件发生率稍减少(20% vs. 25%),不能排除实验选定样本量的影响,因而这些结果表明 TWA 并不能帮助临床决定心衰及左心舒张功能不全的患者是否施行 ICD 治疗^[28]。心肌梗死后收缩功能严重下降的患者:TWA 具有较强阴性预测价值(99.6%),而阳性预测价值不高^[29],但近期研究表明在 MADIT II-like 的患者中,微伏 TWA 测试在区分高危组方面优于 QRS 间期^[27]。在 LQTS 患者中微伏 TWA 可能是不良预后的因素,但这一预测价值在经 QT 间期校正后减小了,并且 LQTS 中 TWA 不常见。通过儿茶酚胺诱导 LQTS 出现 TWA 可能与之前的心脏事件相关,因而 TWA 可能增加 SCD 的风险。排除近期心肌梗死及抗心律失常药物影响,以接受电生理检查,年龄 >21 岁的患者作为研究对象的实验表明心率相对缓慢且伴有 TWA 的患者易发生室性快速心律失常。由于 TWA 在正常人群心率增快时也为阳性,当心率 >109 次/min 时,假阳性率明显增加,因而 T 波振荡对于房颤伴快速心室率的患者无意义。

T 波变异分析心室复极的变异,是新提出的建立在动态心电图基础上的分析心室复极变异率的指标。心室激动的改变 T 波变异能够显著地表现出来。这一指标主要用于冠心病、心肌梗死或心室射血分数下降患者中^[30]。在 40 名运动员及 40 名医学院学生中进行的实验表明,运动员组 T 波变异明显高于学生组,这也许表明了心肌复极的早期改变,这改变为致命性心律失常提供基础。但该研究的样本人群为健康人群和运动员,且样本量较小,研究维持时间较短,还需要进一步大型实验研究及随访证实 T 波变异的预测价值^[31]。

六、心率

心率变异性(HRV)几乎完全取决于自主神经对窦房结的输入,是反映患者自主神经活动的一种无创性监测方法,其主要反映基础状态下副交感神经的张力情况,副交感神经张力越强,心脏的稳定性越好。而心室稳定性是室性心动过速及VF发生的基础,因而HRV对于心搏骤停具有预测价值。但交感兴奋性及其他因素也影响HRV,心率及HRV对自主神经活性的反映及预测仍需讨论^[32]。心率变化的测量已为心脏疾病患者将来发生心律失常事件发生风险提供信息。大部分研究表明有心绞痛、心衰及心肌梗死病史的患者中,如果HRV较低,则死亡率升高。大部分相对风险为2到3之间,但大规模的人群试验报道相对风险小于该值。在不同研究中,尽管测量时间频率不同,HRV对全因死亡及猝死具有较高预测价值。总体看来,其对全因死亡的预测高于猝死发生。相较于长程的HRV,研究表明短程HRV对于心肌梗死早期患者的心律失常事件无预测价值。以严重慢性充血性心衰[NYHA分级中位数为 2.13 ± 0.17 ,LVEF中位数为 $(24 \pm 7)\%$]患者(其中半数为缺血性心脏病)为研究对象的结果表明,短期的HRV减低也是SCD强有力的、独立的预测因子。而在以全因死亡率或心脏事件作为临床终点的研究中,HRV测量结果的总体缓慢的震荡是强的风险预测指标。不同HRV测量结果预示着慢性心衰死亡方式的不同,对实验进行进一步多终点分析,在心衰患者中泵衰竭与猝死存在显著差异,进一步明确HRV对猝死的预测价值^[33]。通过非线性系统理论分析,在左心功能受限的患者中,相较于传统的检查,心率表现的缩放属性对致命的心律失常的风险可提供更有力的信息。在非特异性老年人口中,对于心源性死亡尤其是SCD的预测,短期心率动态变化的分形缩放指数改变是有力的指标。

心率振荡现象(HRT)是由德国慕尼黑流行病学医学技术学院及英国圣乔治医学院的学者对室性早搏后心率的双相变时性变化进行临床研究后于1999年提出的,是指正常人的窦性心律在室性早搏后先加速,后减速的现象。正常人和心肌梗死后猝死低危患者表现为特征性的窦性心律双相涨落式的变化,而心肌梗死后猝死的高危患者则表现为室性早搏前后窦性心律的RR间期无明显变化,即室性早搏后窦性心律震荡现象较弱或不明显。研究表明,对于心肌梗死患者,HRT比HRV有更高的预测价值^[34]。另外一些关于非缺血性扩张型心肌病、充血性心衰或是肥厚性心肌病的研究表明,HRT也有预测价值。

心电图学指标作为预测SCD的重要因子近年受到一定程度的关注,大规模的临床试验验证了这些指标的意义。但任何一个指标的预测价值均有限,若多个指标联合应用,或与其他非同类指标如血清学指标等联合,预测的准确性有望提高。随着对其机制的研究不断深入,与SCD相关的新的疾病和机制会不断被发现,新的预测方法也会越来越多。

参 考 文 献

- [1] 刘翠萍,周进科. 心源性猝死机制和心电预测研究进展. 中国心血管杂志,2008,13:307-310.
- [2] Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol, 2005, 46:2183-2192.
- [3] Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS, et al. QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol, 2005, 46:310-316.
- [4] Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). J Am Coll Cardiol, 2005, 46:1712-1720.
- [5] Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. Heart Rhythm, 2007, 4:1385-1392.
- [6] Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. Am J Cardiol, 2007, 100:583-586.
- [7] Das MK, Maskoun W, Shen C, et al. Fragmented QRS on on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Heart Rhythm, 2010, 7:74-80.
- [8] Morita H, Fukushima K, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. Circulation, 2008, 118:1697-1704.
- [9] 王东琦,苏显明,崔长琮. J波和J波综合征. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2008,22:4-5.
- [10] Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med, 2008, 358:2016-2023.
- [11] Nam GB, Kim YH, Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. N Engl J Med, 2008, 358:2078-2079.
- [12] Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. J Am Coll Cardiol, 2008, 52:1231-1238.
- [13] Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. N Engl J Med, 2009, 361:2529-2537.
- [14] 郭继鸿. 猝死高危预警的新指标:缺血性J波. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2008,22:6-10.
- [15] 杨瑞红. 心源性猝死的预测及相关危险因素分析. 中国心血管病研究杂志,2005,3:62-63.
- [16] Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, et al. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. Circulation, 2006, 113:473-480.
- [17] Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. J Am Coll

- Cardiol, 2006, 47:362-367.
- [18] Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. JAMA, 2006, 296:1249-1254.
- [19] Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. Circulation, 2008, 117:2184-2191.
- [20] Chugh SS, Reinier K, Singh T, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon sudden unexpected death study. Circulation, 2009, 119:663-670.
- [21] Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. Circulation, 2007, 116:714-720.
- [22] 赵丽君. Q-T 离散度在有关疾病中的临床意义. 实用心电学杂志, 2009, 118:293-294.
- [23] Myles RC, Jackson CE, Tsoralis I, et al. Is microvolt T-wave alternans the answer to risk stratification in heart failure? Circulation, 2007, 116:2984-2991.
- [24] Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol, 2006, 47:269-281.
- [25] Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. J Am Coll Cardiol, 2009, 53:471-479.
- [26] Morin DP, Zacks ES, Mauer AC, et al. Effect of bundle branch block on microvolt T-wave alternans and electrophysiologic testing in patients with ischemic cardiomyopathy. Heart Rhythm, 2007, 4:904-912.
- [27] Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol, 2006, 47:456-463.
- [28] Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. Circulation, 2008, 118:2022-2028.
- [29] Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. J Am Coll Cardiol, 2006, 48:2268-2274.
- [30] Couderc JP, Zareba W, McNitt S, et al. Repolarization variability in the risk stratification of MADIT II patients. Europace, 2007, 9:717-723.
- [31] Heinz L, Sax A, Robert F, et al. T-wave variability detects abnormalities in ventricular repolarization: a prospective study comparing healthy persons and olympic athletes. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2009, 14:276-279.
- [32] Lahiri M, Kannankeril P, Goldberger J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. J Am Coll Cardiol, 2008, 51:1725-1733.
- [33] Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. Pacing Clin Electrophysiol, 2006, 29:892-904.
- [34] 张德强, 黄捷英, 方业明, 等. 窦性心率震荡现象对急性心肌梗死后患者死亡预测价值的临床研究. 中华心血管病杂志, 2005, 33:903-906.

(收稿日期:2011-03-21)

(本文编辑:张岚)