

· 热点关注 ·

讲座

连续心率减速力测定

郭继鸿

[关键词] 连续心率减速力;猝死;心率减速力;猝死预警技术

[中图分类号] R541 R540.4+1 [文献标识码] A [文章编号] 2095-4220(2012)01-0009-06

2006年,德国慕尼黑心脏中心的 Georg Schmidt 与 Bauer A 在著名的 *Lancet* 杂志发表了题为“心率减速力预警心梗后死亡高危患者”的文章,这是一种定量检测体内自主神经功能,尤其是迷走神经功能障碍,进而预警死亡的新技术。随后,这一无创心电检测技术迅速在临床推广与应用。



图1 Georg Schmidt教授

2012年,Georg Schmidt(图1)在连续心率减速力测定的基础上,又推出另一项新技术——“连续心率减速力”(heart rate deceleration runs, DRs)的测定,这种无创心电检测技术,同样用于心肌梗死后猝死高危患者的预警与危险分层。

1 连续心率减速力测定的回顾

心率减速力的概念认为:Holter记录的24 h心电信息中,凡相邻的两个心动周期中后一个周期较前一个心动周期延长时,为心率出现减速现象,并将其视为迷走神经的负性频率作用对心率起到调节作用的结果,因而成为迷走神经功能正常或存在障碍的定量指标。心率减速力测定时,要将Holter记录的心率减速周期进行系列的数学处理,先将不

同的心率段进行有序排列(aligned),并计算对应序号各心动周期平均值,再将各平均值带入选心率减速力(DC)的计算公式而最终计算出DC值。计算出的DC值分成:①低危值(>4.5 ms);这种较高的DC值提示患者迷走神经的心率减速力强;②中危值(2.6 ms~ 4.5 ms);③高危值(<2.6 ms):DC值过低提示患者迷走神经张力对心率的负性频率作用降低,对心脏的保护作用显著下降,使患者处于猝死高危状态。心率减速力测定的流程见图2。

心率减速力测定技术的推出,标志着猝死预警的研究热点正从交感神经兴奋性增强的检测转向迷走神经功能下降及障碍的检测。应用DC值进行猝死预警的几项循证医学结果证实:较低的心率减速力测定值是心梗患者猝死及全因死亡风险较高的预测指标,而这种预警能力优于其他传统指标(包括左室射血分数、心率变异性等)。除此,心率减速力的测定结果还能进行猝死低危与高危的双向判断,即DC值 <2.6 ms为死亡高风险, >4.5 ms为低风险。同时,后续的研究证明,这种检测方法简单易行,检测的敏感性高、特异性强,结果可靠,与其他指标联合应用时可使猝死的预警作用更强。目前,国内已有Holter技术的研发厂家将心率减速力的检测功能编入Holter的常规检查项目(图3)。

2 连续心率减速力检测的研发

在连续心率减速力检测与应用中发现,单周期心率减速力的数值越大、减速力均值越高的人群心脏性猝死与死亡人数将越低。进一步研究发现,当连续心率减速现象连续发生时,即连续在2~10个心动周期逐跳减慢现象者,都与良好的预后相关,这使连续心率减速力的概念应运而生,最终连续心率减速力的概念与检测技术由德国慕尼黑心脏中心的Schmidt于2012年提出。

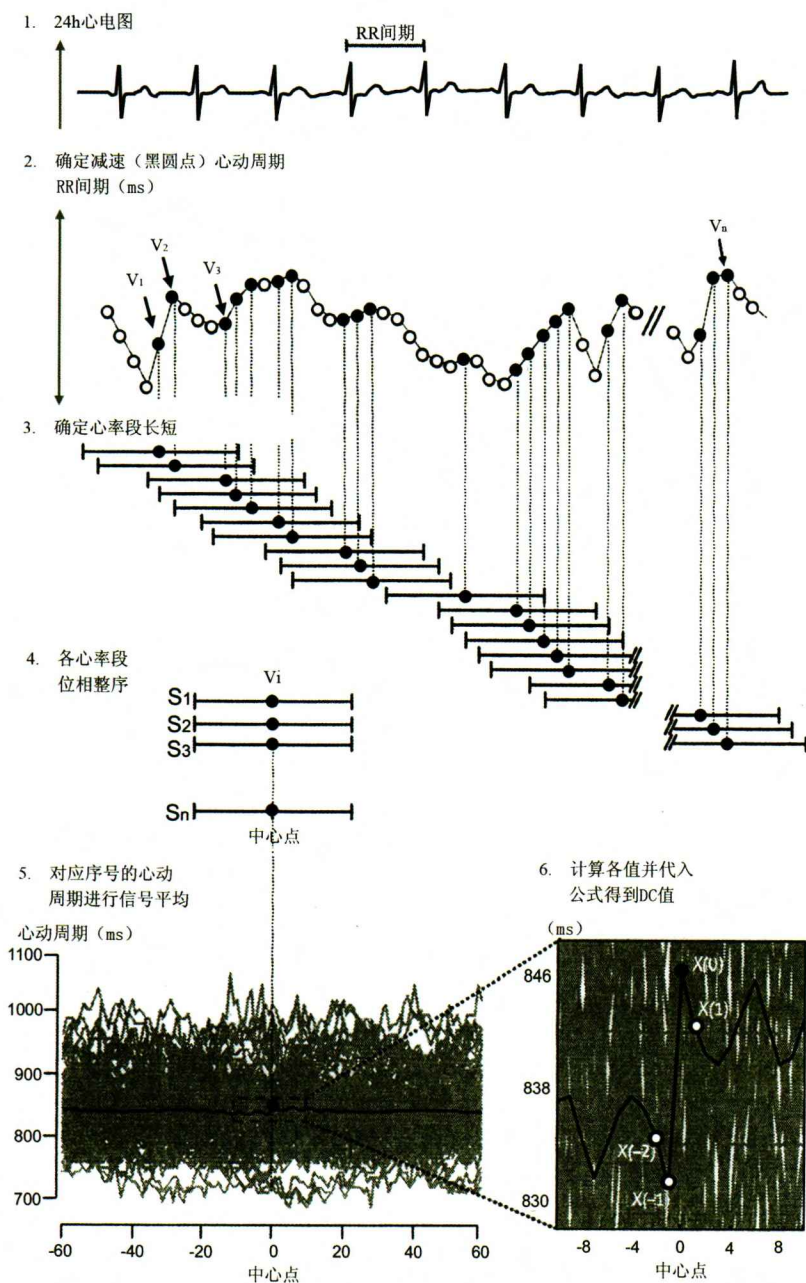


图2 心率减速力检测的六步流程

2.1 概念

连续心率减速力是指 Holter 记录中连续出现心动周期(RR 间期)逐跳延长的现象,这是迷走神经对窦性心律在短时间内负性频率的调节结果。因此,连续心率减速力的检测能定量评估患者自主神经功能,尤其能评估迷走神经对心率的调控能力是否正常,并与原来的心率减速力检测技术形成互补。

仔细阅读图 4 后将容易理解连续心率减速力这一技术。DR1 是指两个相邻的心动周期中,后一个心动周期发生心率减速现象,DR2 则指在连续 3 个心动周期中后 2 个心动周期相继发生心率减速现象。以此类推,DR10 则指 11 个心动周期中依次发

生 10 个心动周期的心率减速现象。

2.2 计算方法

2.2.1 测量逐跳的 RR 值 常规记录 Holter 心电图,测量并标出逐跳的 RR 间期值(图 4A)。

2.2.2 确定心率减速力持续的周期值 以 RR 间期(ms)为纵坐标,以心动周期的先后序号为横坐标,制成不同 DR 周期值的顺序图(图 4B),进而能计算出持续周期不同的连续心率减速力的各自数值。

2.2.3 计算持续周期不同的心率减速力的绝对数值及相对值 先计算持续周期不同(DR1 ~ DR10)的心率减速力各绝对值,再除以整个记录时间段内窦性心律 RR 间期的总数值,则可得到持续不同的心

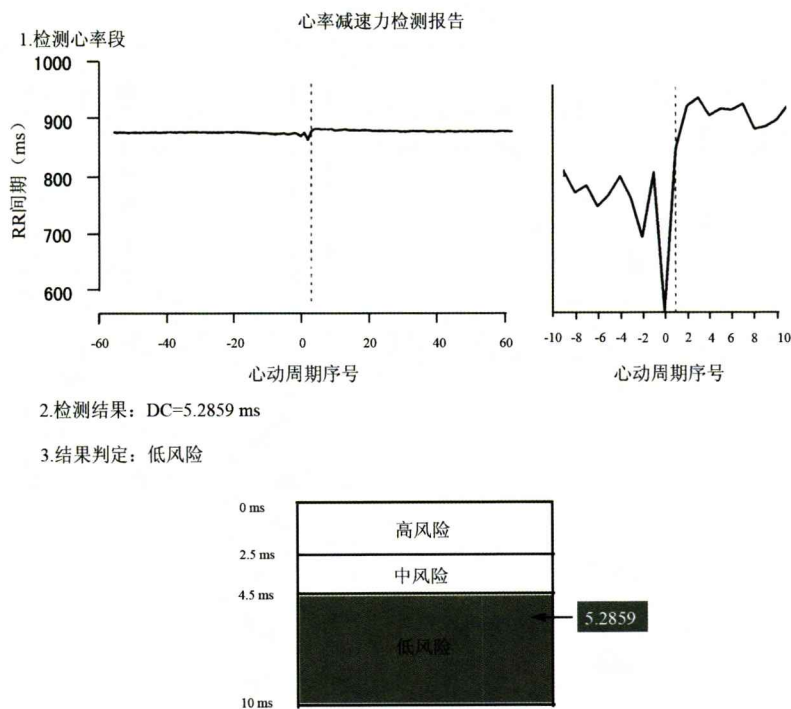


图3 心率减速力检测结果的报告

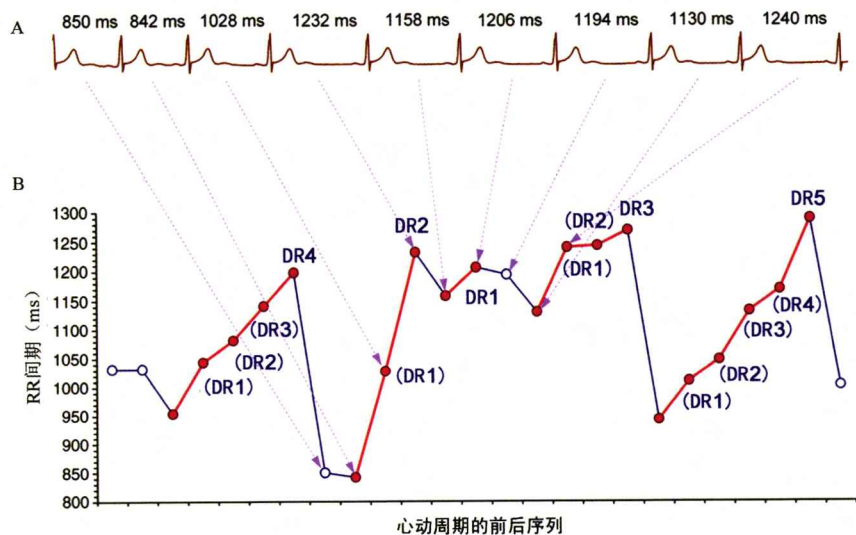


图4 以心动周期值为纵坐标的心动周期排序

率减速力周期的相对值。

2.3 病例入选与随访

研究组共 1 455 例,均为 1996 年 1 月~2000 年 12 月在德国心脏中心或德国慕尼黑心脏中心因严重心肌梗死而住院的患者。

2.3.1 一般情况

基本心律:均为窦性心律。

性别:性别不限,最终男性 79%,女性 21%。

年龄:年龄 \leq 75 岁(平均 59 岁)。

左室 EF 值:平均 56%(46%~63%)。

2.3.2 Holter 心电图记录:入组患者均在心肌梗死后 7~14 d 记录 24 h Holter 心电图,记录的心电图经数字化处理、再经牛津 Excel Holter 系统分析。心电图分析中,凡连续 2~10 个心动周期存在心率减速现象时均被计数和研究。

2.3.3 随访:随访期 2 年,主要终点:2 年内全因病死亡率;次要终点:2 年内心脏性病死率及猝死率。

2.4 研究结果

2.4.1 不同 DR 相对数值的计数及意义:全组受检者不同的 DR(DR1~DR10)相对值计数结果见表

1。表 1 显示,DR1 到 DR10 之间计数的相对数值几乎成倍降低,从 DR1 的 19% 降到 DR10 的 0.002%。还能看到,不同 DR 的相对数值都与患者的总病死率呈明显相关(表 1),而最高值出现在 DR4。

表 1 从 DR1 到 DR10 各连续心率减速力的相对值对总病死率的影响

	DR 相对值(%)	Wald 检验	P 值
DR1	19.0 ± 4.4	24.9	<0.0001
DR2	7.0 ± 2.0	22.1	<0.0001
DR3	1.5 ± 0.74	33.5	<0.0001
DR4	0.43 ± 0.27	35.1	<0.0001
DR5	0.16 ± 0.13	24.6	<0.0001
DR6	0.07 ± 0.06	21.4	<0.0001
DR7	0.03 ± 0.03	17.9	<0.0001
DR8	0.01 ± 0.01	17.8	<0.0001
DR9	0.005 ± 0.007	11.2	<0.0001
DR10	0.002 ± 0.004	6.9	<0.008

2.4.2 随访期各类死亡人数:研究组在平均随访的 24 个月中,全因死亡 70 例,占全组 4.8%,心脏性死亡 46 例,占全组 3.2%,猝死 19 例,占全组 1.3%。

2.4.3 死亡风险的单变量和多变量分析结果:研究组随访期影响各种死亡的变量分析中,与病死率相关的不同 DR 的最佳边界值(cutoff) 列于表 2,由多变量 COX 回归模式获得的风险比(Hazard ration) 及 P 值也列于表 2。

不同 DR 的边界值与死亡风险比作单变量分析

的结果表明,不同 DR(DR1 ~ DR10) 的边界值均与死亡风险相关(表 2)。但多变量分析时,仅 DR2、DR4 和 DR8 的边界值独立显示了有预警病死率的能力。

2.5 死亡风险的预警流程图

2.5.1 连续心率减速力预警死亡风险的流程图:应用上述多变量回归分析后得到的 DR2、DR4、DR8 边界值,最终推导出 DR 检测结果预警死亡风险的流程图(即 CART 导出的二元决策图)(图 5)。该流程的第一个分割点为 DR4 值,其次分别为 DR2 和 DR8 值,将受检者得到的各 DR 值代入流程图后,则从流程图能推导出该受检者死亡风险(低、中、高)的高低。低风险组为 DR2、DR4、DR8 的相对值均在边界值以上(正常);中度风险组为 DR4 正常,而 DR2 或 DR8 的相对值低于边界值;高风险组为 DR4 异常(即 DR4 的相对含量值低于边界值)。

2.5.2 不同风险组随访期的各种病死率:应用死亡风险的预警流程(图 5)检出的 3 个亚组中,随访期各自的实际病死率见表 3。

2.5.3 预警的风险与实际病死率高度相关:经连续心率递减力检测结果预警出猝死与死亡风险不同的 3 个亚组,其与随访期各自真正的病死率比较时,两者结果十分一致,同时预警风险不同的三组之间均有显著性差异(图 6)。

3 连续心率减速力预警能力的验证研究

为验证连续心率减速力检测这一无创心电技术及标准在预警心梗患者猝死与死亡风险的可靠性,

表 2 各 DR 的边界值与死亡的风险比分析

	边界值	单变量		多变量	
		(95% CI) 风险比	P 值	(95% CI) 风险比	P 值
DR1(%)	≥23.0	3.0(1.8 ~ 4.8)	<0.0001		
DR2(%)	≤5.4	3.2(2.0 ~ 5.2)	<0.0001	1.8(1.1 ~ 3.2)	0.025
DR3(%)	≤0.66	4.3(2.6 ~ 7.0)	<0.0001		
DR4(%)	≤0.05	7.2(4.2 ~ 12.4)	<0.0001	3.2(1.7 ~ 6.0)	0.0003
DR5(%)	≤0.01	5.3(3.1 ~ 9.0)	<0.0001		
DR6(%)	≤0.01	4.4(2.7 ~ 7.0)	<0.0001		
DR7(%)	≤0.008	3.6(2.2 ~ 5.9)	<0.0001		
DR8(%)	≤0.05	3.8(2.3 ~ 6.4)	<0.0001	2.5(1.4 ~ 4.5)	0.001
DR9(%)	≤0.001	3.8(2.4 ~ 6.1)	<0.0001		
DR10(%)	≤0.001	2.5(1.5 ~ 4.1)	<0.0005		
SDNN(ms)	≤70	2.4(1.5 ~ 3.9)	<0.0005		

注:表中风险比和 P 值均经多元 COX 回归模式获得

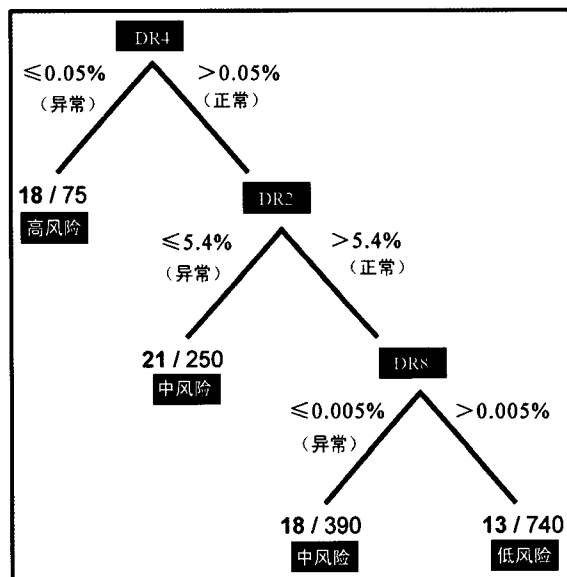


图5 研究组获得的连续心率减速力预警死亡风险的流程

表3 研究组预警的不同风险亚组与随访期的病死率

预警风险	低风险组	中风险组	高风险组
全因病死率	1.8%	6.1%	24%
心脏性病死率	0.8%	4.2%	17.3%
猝死率	0.3%	1.9%	6.7%

注:不同亚组之间的各种病死率的比较均有显著性差异($P < 0.0001$)

另一项验证研究也采用连续心率减速力测定的同样方法,应用其预警猝死与死亡风险的同样流程及标准,对2001年1月至2005年12月之间946例心肌梗死患者进行前瞻性研究,并将预警的死亡风险与随访期的各类病死率做比较,结果显示预警与实际死亡之间相关性较高。

3.1 验证组入组的一般情况

验证组共入组946例急性心肌梗死患者,男性83%,女性17%,平均年龄60岁(51~67岁),全组左室EF值平均为52%(44%~46%),其他各项临床情况均与上文述及的研究组完全一样。随访期的主、次要终点也与前一致。

3.2 随访期的各类病死率

验证组的死亡风险预警的3个亚组与随访期实际死亡情况完全一致(表4)。

3.3 预警风险与实际病死率的比较

应用连续心率减速力技术给入组者进行死亡风险预警评估后,随访期中,对验证组的病例进行了各类死亡的登记与随访,最终死亡危险分层不同的3个亚组,随访期的实际病死率与预警结果完全一致(图7)。

表4 验证组随访期实际死亡情况与死亡风险预警结果

预警风险	例数 (%)	低风险组 (%)	中风险组 (%)	高风险组 (%)
全因病死率	39(4.15)	1.8	4.1	21.9
心脏性病死率	25(2.6)	0.81	2.3	17.2
猝死率	15(1.6)	0.8	1.3	9.4

注:各类病死率在三组之间均有显著性差异

4 连续心率减速力技术的评价

尽管连续心率减速力检测新技术的问世时间不久,积累的资料与经验尚有限,但目前已有的资料与文献对该技术的评价却很高。

4.1 方法简单,结果可靠

连续心率减速力的检测技术简单,完全融入普通Holter的常规检查过程中,无特殊需求,其对各种病死率的危险分层和预警流程清晰、简明,危险分层的标准易懂、易记。

4.2 预警与危险分层的流程清晰简明

连续心率减速力检测技术是对迷走神经负性频率调节作用的一种评估,当这种生理性调节储备力下降时,提示迷走神经对心脏的保护作用消弱,可使交感神经处于兴奋状态的心肌梗死患者预后不良。心率减速力和连续心率减速力描述的是十分相似的心率生理性调节过程,心率减速力显示的是心率单周期减速的平均强度,而连续心率减速力是多个心动周期发生的连续减速,是窦性心律在短暂时间内受迷走神经调整的具体表现,两者反应了心率减速的不同方面,两者可相互补充。

当然,窦性心律的这种连续性心率减速反应,一定要和呼吸性窦性心律不齐,以及运动后心率逐渐下降的情况进行鉴别。

4.3 死亡危险的分层与实际病死率高度一致

目前,两个大样本组的研究结果表明,连续心率减速力的检测对心梗患者死亡风险的预警和危险分层结果,与随访期实际的各类死亡结果十分一致。同时,该方法的重复性强。当然,尚需更多的验证资料与积累,以及更深入的研究。

4.4 局限性

对有明显心律失常、心房颤动或频发室性期前收缩、房性期前收缩者,该检测技术的应用尚受限制。

目前,在中国上市的Holter仪器中,已有生产厂家将该检测功能编入Holter的常规检查中,使中国医生目前能应用这一技术进行心肌梗死患者猝死

防治的相关研究。同时,中国医生也应当充分利用这一优势,迅速积累相关资料及经验,为国人心脏性猝死与死亡的预警和防治做出贡献(图8)。

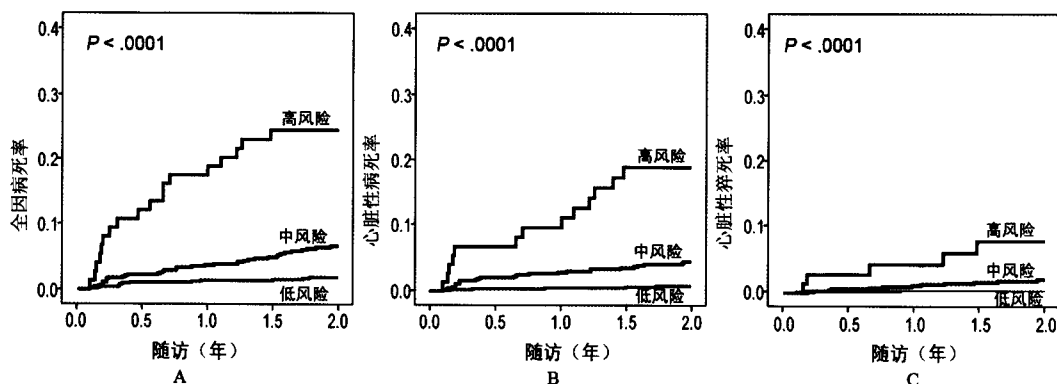


图6 连续心率减速力检测预警死亡风险与实际病死率相关性分析

A. 全因病死亡率; B. 心脏性病死率; C. 心脏性猝死率

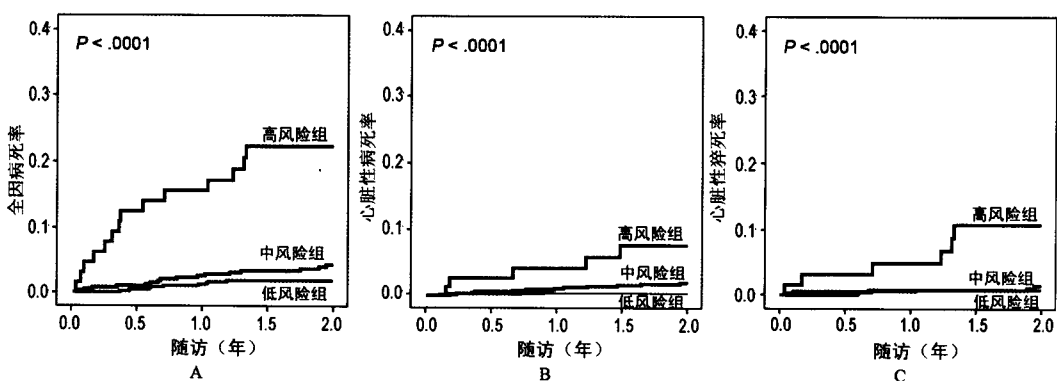


图7 验证组死亡风险的预警结果与实际死亡情况比较

A. 全因病死亡率; B. 心脏性病死率; C. 心脏性猝死率

1. DR 值检查结果

DRS	DR 相对值 (%)
DR1	15.6
DR2	6.0
DR3	2.6
DR4	0.90
DR5	0.36
DR6	0.15
DR7	0.05
DR8	0.02
DR9	0.0082
DR10	0.0035

2. 预警结果判定

患者猝死与死亡风险判定

高危险
中危险
低危险

3. 预警流程结果

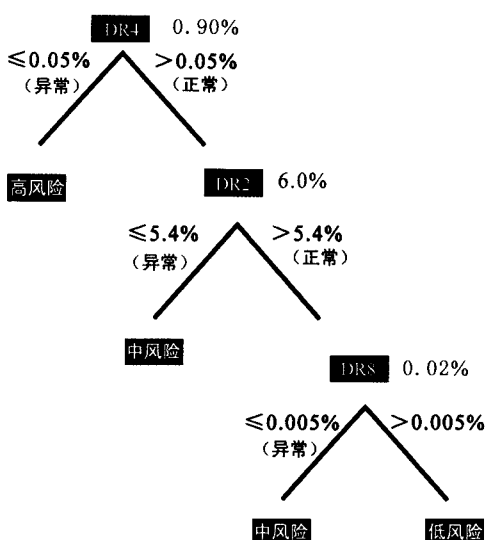


图8 连续心率减速力的检测报告

于多数 ERS 相关特发性室颤多发生于 J 波显著增高后,可以推断,心率越慢,恶性 ERS 的危险程度越高,该组恶性 ERS 患者 82% 室颤发作时间在 18:00 到 6:00 之间,这组较大样本的研究,进一步证实之前个案报道中关于迷走神经张力增加可以升高 ERS 患者 J 波幅度的推测,以及在恶性室性心律失常发作前常合并 J 波振幅动态增高的现象,充分提示应对此类患者高度重视。

4 恶性 ERS 和 Brugada 综合征的关系

早期研究发现,恶性 ERS 和 Brugada 综合征两者从基础到临床有许多相似性,如均多见于男性,常有阳性家族史,均可见 J 波振幅高于正常,在迷走张力增高、心率减慢时 ST 段抬高更加明显,基因突变筛查可有阳性发现(ERS 可有 KCNJ8 基因突变、Brugada 可有 SCN5A 基因突变)。但近期研究也发现,两者之间也存在差异,从 ST 段抬高的产生机制而言,ERS 者 ST 段抬高是由于心外膜一过性复极电流增加、内向电流下降或者两者兼备所致,这种电流主要集中在左室外膜心尖区域,因而心电图改变常出现于 $V_3 \sim V_5$ 导联;而 Brugada 综合征是由于心肌不同层面动作电位 2、3 相的差异在心室复极时产生的显著地跨壁电压梯度,导致 ST 段抬高,这种电压梯度在 Ito 电流占优势的右室心肌更加明显,因此 ST 段抬高常出现于 $V_1 \sim V_3$ 导联。另外,近来 Kawata 等报道,钠通道阻滞对两者的 J 波幅度和 ST 抬高的影响有明显不同,提示两者的钠离子通道改变存在差异。

总之,从大量的 ERS 患者中筛选恶性 ERS 患者的的工作仍任重而道远,但恶性 ERS 预后凶险,如能发现有实用价值的危险分层工具并用于筛选恶性 ERS 患者仍有重要临床意义。而对这些恶性 ERS

患者的发病机制的进一步研究,也有助于了解不明原因心脏性猝死以及恶性室性心律失常的发病机制。

参 考 文 献

- [1] Rosso R, Glikson E, Belhassen B, et al. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*, 2012, 9(2): 225-229.
- [2] 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(15): 1231-1238.
- [3] Rosso R, Adler A, Halkin A, et al. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm*, 2011, 8(6): 923-929.
- [4] Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2016-2023.
- [5] Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*, 2011, 123(23): 2666-2673.
- [6] Nam GB, Ko KH, Kim J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2010, 31(3): 330-339.
- [7] Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010, 7(4): 549-558.
- [8] Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, 12(2): 268-272.
- [9] Kawata H, Noda T, Yamada Y, et al. Effect of sodium channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2012, 9(1): 77-83.

(收稿日期: 2012-07-10)

(本文编辑: 王立群)

(上接第 14 页)

参 考 文 献

- [1] Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*, 2006, 367(9523): 1674-1681.
- [2] 郭继鸿. 心率减慢力检测. *临床心电图学杂志*, 2009, 18(1): 59-68.
- [3] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm*

Society. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(5): e247-346.

- [4] Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*, 2003, 108(10): 1221-1226.
- [5] Wichterle D, Simek J, La Rovere MT, et al. Prevalent low frequency oscillation of heart rate: novel predictor of mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 2004, 110(10): 1183-1190.
- [6] Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*, 2009, 30(5): 576-583.

(收稿日期: 2012-07-15)

(本文编辑: 王立群)