

临床研究

心率震荡和心率变异性预测急性心肌梗死患者心脏性猝死及干预治疗

汪捷猛 张雪莲 白玫 刘和平

作者单位: 130022 长春市, 吉林省人民医院心内科

中图分类号 R542.2*2 文献标识码 B 文章编号 1672-5301(2008)08-0578-03

心肌梗死患者是发生猝死的高危人群, 尤其在心肌梗死后近期猝死的发生率最高。为了提高心肌梗死患者的生存时间及存活率, 临床研究一直在寻求心肌梗死后心脏性猝死高危患者的检测方法和指标, 并根据这些有效的预测指标为患者进行危险度分层, 给予及时有效的干预性治疗。心率震荡(HRT)是指发生室性早搏后窦性心律出现短暂的心率波动现象, 反映窦房结的双向变时功能。已有临床试验证实了 HRT 临床应用的重要价值, HRT 的两个评价参数, 震荡初始(TO)和震荡斜率(TS)与心脏射血分数(LVEF)相似, 可作为心肌梗死高危猝死患者的独立预后因素^[1]。心率变异性(HRV)在评估心脏自主神经系统功能中有重要作用, 对心肌梗死患者的预后有重要意义^[2]。本研究通过联合应用 HRT 和 HRV 检测急性心肌梗死(AMI)患者, 并随访心脏性猝死的发生率, 探讨 HRT 和 HRV 的预测价值, 以及 AMI 患者延迟经皮冠脉介入治疗(PCI)后的 HRT 和 HRV 变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选病例为 1999 年 1 月至 2006 年 1 月我院住院 AMI 患者 374 例, 男性 248 例(66.31%), 女性 126 例(33.69%), 年龄 39~75 (56.4±21.6) 岁, 均符合 1979 年国际心脏病学会和 WHO 制定的冠心病 AMI 诊断标准, 并剔除房室传导阻滞、心室肥厚、临时及永久起搏器置入者、长期应用抗心律失常药物、心房纤颤等严重的房性快速心律失常等。

1.2 治疗方法 ①急性期血运重建: 入院时适合直接 PCI 患者, 急诊 PCI; 或者静脉溶栓治疗。②延迟 PCI: 未接受急性期血运重建患者, 可在 AMI 发病 10~20 d 再选择 PCI 治疗。③规范药物治疗: 包括急性期血运重建和延迟 PCI, 所有患者均给予抗

血小板、抗凝、硝酸盐、 β 阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类调脂药等治疗。

1.3 观测方法及观察指标 患者入选后在 AMI 急性期(AMI 后 1~7 d)行 24 h 动态心电图记录。如果行直接 PCI 或溶栓治疗, 记录应在急性期血运重建后进行; 如果行延迟 PCI, 24 h 动态心电图要在延迟 PCI 后 1~7 d 再记录一次。24 h 动态心电图经专业人员处理后, 将 Holter 文件在 HRT! ViewV0.60-1 程序下处理, 取得 TO 及 TS 值, 同时获得平均 RR 间期及 HRV 分析。HRV 分析采用时域法, 可用以 RR 间期变异为基础的总标准差(SDNN)来表达。另外, Holter 纪录后 3 d 内行超声心动图测量左室舒张末期直径(LVEDD)及左室射血分数(LVEF)。对患者进行随访, 终点事件为心脏性猝死。

1.4 统计学方法 分析软件采用 SPSS 11.5。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法。应用 Cox 比例风险回归模型进行多变量分析, 可信区间取 95%, 检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 评价指标危险分层界定点 根据既往有关风险分层文献, 将各评价指标设定分界点。见表 1。急性期血运重建成功 211 例 (56.42%)。平均随访 (193.5±98.4)d, 终点事件为心脏性猝死, 其中 38 例在住院期间或院外出现心脏性猝死, 336 例随访期间存活。

2.2 生存组与死亡组间各观察指标 生存组与死亡组比较, 死亡组的年龄较大、急性期血运重建成功率低、平均 RR 间期短、LVEF 下降、LVEDD 较大、HRV 降低、TS 下降, 死亡组与生存组之间的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。死亡组的肌酸激酶同工酶(CK-MB)与生存组比较差异亦有统计学意义

表 1 评价指标危险分层界定点

危险分层	年龄(岁)	血运重建成功	RR 间期 (ms)	左室射血 分数(%)	左室舒张末期 直径(mm)	总体标准差 (ms)	震荡起始 (%)	震荡斜率 (ms/RR)
高危	≥65	是	<800	<40	≥56	>70	≥0	≤2.5
低危	<65	否	≥800	≥40	<56	≥70	<0	>2.5

表 2 生存组与死亡组之间各指标比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄	血运重建成功 (%)	肌酸激酶 同工酶(U/L)	左室射血 分数(%)	左室舒张末 期直径(mm)	RR (ms)	总体标准差 (ms)	震荡起始 (%)	震荡斜率 (ms/RR)
生存组	336	58.2±11.8	214(63.7)	76.8±13.4	58.5±12.2	52.3±13.6	864.6±135.2	88.6±33.5	-0.7±2.9	9.7±5.4
死亡组	38	69.4±11.8*	11(28.9)*	98.6±12.7 ^b	43.6±13.2*	58.4±12.8*	754.5±125.4*	61.5±28.7*	0.9±3.4	4.1±3.6*

注:与生存组比较,* $P<0.01$,^b $P<0.05$

($P<0.05$)。TO 均数虽然死亡组 >0 ,生存组 <0 ,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 Kaplan-Meier 法生存分析 用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,进一步明确 HRT 与预后的关系:

①TO <0 与 TO ≥ 0 的累计生存曲线比较:TO <0 与 TO ≥ 0 时 2 个月的累计生存率分别为 93%及 80%,随访终点时累计生存率分别是 91%及 75%。统计学方法进行生存曲线比较,反映近期生存功能的 Breslow 统计量值 3.98 ($P<0.05$),反映远期生存功能的 Log Rank 统计量值为 3.24 ($P>0.05$),TO <0 比 TO ≥ 0 的累计生存率高。因此,TO 对 AMI 近期猝死有一定的预测意义。②TS >2.5 ms/RR 与 TS ≤ 2.5 ms/RR 的累计生存曲线比较:2 个月时 TS >2.5 ms/RR 与 TS ≤ 2.5 ms/RR 的累计生存率分别为 94%及 62%,随访终点时分别为 91%及 56%。经统计学处理,Log Rank 检验,Log Rank 统计量值为 26.8 ($P<0.01$),TS 对 AMI 患者发生猝死有重要的预测意义。③TO 与 TS 两项联合的累计生存曲线比较:2 项均正常、2 项中 1 项异常和 2 项均异常的 2 个月的累计生存率分别为 97%、93%和 48%。随访终点时生存率分别为 92%、88%和 31%,经 Log Rank 检验,Log Rank 统计量值 72.46 ($P<0.01$),2 项均异常与其他比较,对 AMI 患者发生心脏性猝死 TO 与 TS 均异常具有非常重要的预测价值。

2.4 Cox 比例风险分析各观察指标预测能力 为了明确各观察指标对 AMI 患者发生心脏性猝死的预测能力,采用 Cox 比例风险回归模型进行分析:

①在单变量分析中,TS 是极强的风险预测因子,RR 值 11.57, $P<0.01$,敏感性为 0.72,特异性为 0.87,阳性预测值为 0.39,阴性预测值为 0.94。另外,其他具有统计学意义的预测指标为年龄 ≥ 65 岁 (RR 值 11.21),无急性期血运重建 (RR 值 4.37),平均 RR

间期 <800 ms (RR 值 5.25),LVEF $<40\%$ (RR 值 6.57),LVEDD ≥ 56 mm (RR 值 3.83),SDNN <70 (RR 值 3.97)。TO ≥ 0 的预测价值较低 (RR 值 2.49),差异无统计学意义($P>0.05$)。其中 LVEF $<40\%$ 的阳性预测值较高,仅次于 TS (39%)为 36%。如果 TO 与 TS 联合分析,TO 与 TS 均异常具有最强的预测意义,RR 值 23.83 ($P<0.01$),敏感性为 0.68,特异性为 0.94,阳性预测值 0.68,阴性预测值 0.97。②各观察指标存在一定的相互影响,应用 Cox 比例风险回归模型进行多变量生存预测分析。结果提示,TS ≤ 2.5 ms/RR 及 LVEDD ≥ 56 mm 是独立的风险预测因素,RR 值分别为 9.85 (95%可信区间 2.64~33.54, $P<0.01$) 和 3.58 (95%可信区间 1.42~11.60, $P<0.05$),因此心率震荡的 TS 对 AMI 患者的猝死发生率有最强的预测能力,而其他单变量的风险因素预测能力较弱。

2.5 延迟 PCI 干预后 HRT 及 HRV 的变化 延迟 PCI 60 例,均于 AMI 后 10~20 d 进行 PCI,梗死相关血管 (IRA) 开通率 100%。延迟 PCI 后 SDNN 和 TS 值增高,而 TO 值减低。提示心肌梗死患者血管重建后,可使 HRV 和 HRT 改善,同时反映自主神经系统心脏调节功能的部分恢复。见表 3。

表 3 延迟 PCI 后 HRV 与 HRT 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总体标准差(ms)	震荡起始	震荡斜率(ms/RR)
PCI 前	60	84.62±11.00	460.76±0.38	5.85±4.26
PCI 后	60	97.88±12.54*	0.34±0.47 ^b	10.25±6.58*

注:与 PCI 前比较,* $P<0.01$,^b $P<0.05$

3 讨论

临床上选择有效心脏性猝死预测指标为 AMI 患者进行危险分层和预后判断,并及时给予有效的干预治疗,对延长心肌梗死患者的生存时间和存活

率有重要的意义。本研究显示,AMI 患者因高龄、急性期血运未重建、心肌酶增高、左室射血分数降低、左室扩大、心率增快、心率变异性下降、HRT 现象的减退或消失等,更容易发生心脏性猝死,其中 HRT 现象的减弱或消失在 AMI 患者发生心脏性猝死的预测能力上高于左心室结构与功能异常、HRV 减低及急性期血运未重建等危险因素,此结论与文献报道一致^[3,4]。现在认为 HRT 现象缘于室早直接作用及压力反射作用。压力反射与心律的关系呈双向,即压力反射能够影响心律变化,同时心律变化也能引起压力反射^[5,6]。也有研究提示,迷走神经在 HRT 发生中起主要作用,而交感神经的作用微弱^[7]。迷走神经有抗心律失常的作用,构成了自主神经系统的抗心律失常保护作用,迷走神经作用减弱或消失可能提示这种保护性机制已被破坏。自主神经平衡的破坏与心脏性猝死有一定的内在连锁关系,而且室早本身就有致心律失常的潜在作用,而此后的保护机制又受到不同程度的破坏,预示猝死的危险度将会增加,这也是 HRT 预测死亡率和预后的病理生理基础^[4]。

HRT 的两个参数 TO 与 TS 相对独立地分别反映室早后早期震荡加速及晚期震荡减速。TO 与 TS 均对 AMI 患者发生心脏性猝死的预测作用稳定而可靠,但预测能力却不同。本研究与既往文献结果一致^[3,4],均提示 TS 的预测能力极强而 TO 的预测能力较弱。TS 预测能力强于 TO 的详细原因尚不清楚,有文献提示可能与心率变化程度有关^[8]。

24 h 心率变异性主要反映自主神经系统对内环境刺激后机体做出的调节反应程度。由于自主神经系统调节心脏作用时会受到很多因素的影响,如呼吸、活动、药物及其他引起自主神经紊乱的疾病等,故对心脏自主神经的评价缺乏较高的特异性和稳定性^[9]。而 HRT 则是机体单纯内源性室早刺激所诱发,可能更具有生理性及系统性。

AMI 患者直接 PCI 可以降低心脏性猝死率。延迟 PCI 后异常 HRV 和 HRT 均有不同程度恢复,自主神经心脏调节功能的恢复可能与冠状动脉血管重

建,冬眠心肌及顿抑心肌得到挽救,心肌缺血明显缓解,限制了梗死面积的发展,减少心脏重构及心室功能改善有关。同样可以降低 AMI 患者恶性心律失常发生率和心脏性猝死率,改善 AMI 患者的预后^[10]。但本亚组样本量较小,而且随访时间短,有待于更详细的对照研究。

4 参考文献

- [1] Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, et al. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol*, 2002, 98: 767-769.
- [2] Kupper NH, Willemsen G, Posthuma D, et al. Heritability of ambulatory heart rate variability. *Circulation*, 2004, 110: 2792-2793.
- [3] Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1999, 353: 1390-1396.
- [4] Sade E, Aytamir K, Oto A, et al. Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26: 544-550.
- [5] Skanes AC, Tand ASL. Ventriculophasic modulation of atrioventricular nodal conduction in human. *Circulation*, 1998, 99: 2245-2248.
- [6] Lin LY, Lai LP, Lin JL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13: 427-428.
- [7] Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, et al. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol*, 2002, 89: 767-769.
- [8] Bauer A, Schneder R, Barthel P, et al. Heart rate turbulence dynamics. *Eur Heart J*, 2001, 22(Suppl): S436-438.
- [9] Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation*, 2004, 110: 2389-2390.
- [10] Bonnemeier H, Wiegand UK, Friedlbinder J, et al. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation*, 2003, 108: 958-964.

(收稿日期: 2008-03-05)