

· 综 述 ·

心脏性猝死危险预测因子的研究现状

董劲壮(综述) 李向平(审校)

心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)是由于心脏方面的原因所导致的自然死亡,往往于急性症状出现以后 1 h 内发生意识丧失和心脏骤停。猝死事件发生的时间和方式是无法预料的,患者既可以有也可以没有明确的基础心脏病史。SCD 的病因可以是各种心脏病,也可以是其他疾病或因素。其中,常见的原因是冠脉病变、心肌病变和心电异常,冠心病所致者占 80% 以上,是引发 SCD 的主要器质性心脏病。本文主要对临床上较常引起 SCD 的疾病的危险分层的研究现状作一综述。

1 冠心病和心肌梗死后患者 SCD 的危险预测因子

SCD 是冠心病最常见的临床表现(50% 左右),而且常为首发症状。在发生 SCD 的患者中,有 75% 存在陈旧性心肌梗死。所以对冠心病患者,尤其是心梗后患者进行 SCD 的危险分层就显得尤为重要。大量研究表明下列指标对心梗后患者 SCD 的预测有一定价值。

1.1 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) 多项研究都已经证实 LVEF 是 SCD 的独立危险预测因子之一。LVEF 越低,猝死的危险性越大。通常把 $LVEF = 0.40$ 作为危险分度的临界值, $EF < 0.40$ 者即属猝死的高危人群。但当 LVEF 过低时($< 0.15 \sim 0.20$),心脏性死亡方式往往不是猝死,此时的心律失常也多以心动过缓或心电机械分离为主^[1]。荟萃分析表明,虽然 LVEF 可以预测两年内所有原因所致的心律失常及心脏性死亡事件,但对 SCD 的识别缺乏特异性^[2]。所以,LVEF 作为 SCD 的预测因子虽有一定意义,但特异性不高。

1.2 室性心律失常 频发室性早博可作为心梗后患者 SCD 的独立危险预测因子^[2]。当伴有 LVEF 降低时,频发室早的预后价值更大。室性早博 > 10 次/h,伴有 EF 降低,可使心梗后死亡率增加 2 ~ 3

倍^[2]。在溶栓治疗出现以后,频发室性早博对猝死的预测价值也没有明显的变化。以往认为非持续性室速与 SCD 有关^[2],但在溶栓治疗出现以后,由于其在这些患者中的发生率明显下降,其对于 SCD 的危险性的预测作用有所减弱。只有在合并其它危险因素时,如 EF 的降低和心电生理试验的异常,它对于鉴别心梗后心律失常性死亡的高危患者才有一定价值。

1.3 信号平均心电图(signal-averaged electrocardiogram, SAECG) 多个研究表明,对于心梗后患者,心室晚电位可作为 SCD 的危险预测因子。其作用独立于 LVEF 或自发性心律失常。但在溶栓治疗之后,心室晚电位发生率下降了 37%,导致 SAECG 的危险预测价值也相应下降。加之 SAECG 假阳性率偏高,限制了它的临床应用。但心室晚电位阴性者发生恶性心律失常的危险性较小,即假阴性率较低,这可用来筛查低危人群。研究^[3]认为,交感与副交感神经之间的平衡性改变以及心肌缺血都会影响到心室晚电位的检测,而延长心电图记录的时间可以减弱这些影响,从而提高 SAECG 对 SCD 的预测价值。

1.4 心率变异性(heart rate variability, HRV)与压力感受器敏感性(baroreflex sensitivity, BRS) ATRAMI 试验显示^[4],HRV 降低与心脏性死亡率显著相关,当合并 $LVEF < 0.35$ 时,这种相关性就更加明显。该试验同时还显示:在有 SCD 危险的患者中 BRS 水平下降, $BRS < 3.0 \text{ ms/mmHg}$ 是心脏性死亡危险性的预测指标。在 HRV 和 BRS 这两项指标都为异常时,年死亡率可从两者都正常时的 1% 增加到 15%。不过,尽管有证据显示这些指标有独立于 EF 及室性心律失常的危险预测价值,但尚无以此为依据的有效干预的研究报道。这使其进一步的临床应用受到了限制。

1.5 其他指标 如 QT 离散度(QT dispersion, QTd)和 T 波电交替等。QTd 对于心梗患者 SCD 的危险预测还是个比较有争议的指标,它在不同的测量者间、组间的差异性以及缺少标准的测量方法等都限制了

收稿日期:2004-09-16

作者单位:410011 长沙市,中南大学湘雅二医院心内科

作者简介:董劲壮,男,1978 年 10 月生,辽宁省朝阳市人,在读医学博士。E-mail: dong_shzh@163.com

其在临床上的应用。近期有学者提出用 JT 离散度、T 波形态学等指标替代 QTd,但尚需验证。显著性 T 波电交替是心室复极不一致表现,往往可导致严重室性心律失常甚至猝死。对于已有持续性室速或室颤的患者,尤其是安装植入性除颤器后的患者,T 波电交替已显露出对严重心律失常的预测价值,但是直接以梗死后的病人为对象的研究资料还比较少。

如前所述,以上各项指标对猝死进行危险分层虽有一定作用,但都不能达到满意的效果。近年研究发现^[5],对于按照现有指南应用 β 受体阻滞剂进行治疗的患者,通常使用的 SCD 危险分层指标的危险预测价值都大为削弱,如 LVEF、非持续性室速、SAECG 预测 SCD 的准确率分别只有 8%、12% 和 13%。这一方面反映了 β 阻滞剂对心脏的有益作用,另一方面说明面对治疗手段的更新,临床上还需要更有力的指标来识别心梗后猝死的高危人群。

2 心肌病患者 SCD 的危险预测因子

2.1 扩张型心肌病 长期随访发现,扩张型心肌病 4 年的平均死亡率是 42%,其中 28% 为猝死^[1]。EF 降低、非持续性室速是发生猝死的高危因素,而其它指标像 SAECG、HRV、QTd、T 波电交替等,对于发现猝死高危患者帮助不大^[1]。另外有几项研究则表明,晕厥与扩张型心肌病患者 SCD 的危险性升高有显著的相关性,也是猝死的预后指标之一。但在最近一项研究中,上述指标的危险预测作用并未得到证实,反而发现 T 波电交替是惟一与室性心动过速事件有关的独立预测因子^[6]。总之,对于扩张型心肌病患者猝死危险的识别方法还有较大争议,目前来看,EF、非持续性室速、T 波电交替、晕厥史可能是相对有价值的指标。

2.2 肥厚型心肌病 最近对肥厚型心肌病的分子基因学研究发现,有近 150 个突变与 SCD 的发生相关。其中 β 肌球蛋白重链突变致肌钙蛋白 T 缺失,是早发 SCD 的高危因素。有症状者或出现晕厥,提示预后不良。尤其当晕厥在儿童期或青春期反复发作、与体力活动相关或合并其他危险因素时,发生 SCD 的危险程度更高^[1,7]。室壁厚度 > 30 mm 或出现非持续性室速也是危险因素之一^[1]。综合起来看,肥厚性心肌病家族史、确定的基因型、复发性晕厥、多发性非持续性室速、左室肥厚等都是与 SCD 有关的危险因素。

2.3 致心律失常性右室发育不良 (arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD) 对 ARVD 患者进

行危险分层的资料较少,至今尚无大规模前瞻性研究。有限的资料显示,在 ARVD 患者,QRS 离散度 (QRS dispersion, QRSd) ≥ 40 ms 是强有力的独立猝死预测指标^[8]。另外,有 50% ~ 90% 的 ARVD 患者可发现 SAECG 的异常,并且与疾病的严重程度相关。其他如 ST-T 主要成分分析,在最近的研究中显现出良好的阳性预测价值。也有研究发现 ARVD 患者左右室形态与 SCD 的高危相关。存在弥漫性右室扩张、左室受累者与局限性右室病变者相比,SCD 的发生率增加^[1]。自发性心律失常、运动试验、晕厥或早发临床表现等对于 ARVD 患者 SCD 的预测并无肯定价值。因此,目前认为可作为 ARVD 患者危险分层的指标主要是 QRSd、SAECG 和心室形态。

3 遗传性综合征患者 SCD 的危险预测因子

对 SCD 的遗传易感综合征研究报道较多的是长 QT 综合征 (long QT syndrome, LQTS) 和 Brugada 综合征。两者都是因心肌细胞膜离子通道功能障碍而引起的临床紊乱综合征。LQTS 是儿童和年轻人发作性晕厥和意外猝死的主要病因,其 SCD 的危险预测因子包括晕厥史、尖端扭转型室速、心脏骤停史等。有 SCD 家族史、晕厥史尤其是早发晕厥 (< 5 岁) 者发生 SCD 的危险性较大^[1]。随着对其遗传特征的了解,发现心肌钠通道基因缺陷如 SCN5A 也与 SCD 的高危相关。Brugada 综合征患者中,男性在 30 ~ 40 岁之间发生 SCD 的危险性大。心室晚电位及可诱发的持续性室速可能对预测猝死有所帮助^[9]。近期有证据表明,程序性电刺激在确定恶性心律失常高危患者方面并无帮助。只有那些在基础状态下,ST 段抬高并有晕厥发作史者,是明确的 SCD 的高危人群。目前 Brugada 综合征猝死危险预测因子的相关研究结论出入较大,其中部分原因可能是对 Brugada 综合征的诊断及登记标准尚未统一的缘故。

4 心力衰竭患者 SCD 的危险预测因子

心力衰竭作为心血管疾病的终末期表现,与猝死密切相关,约半数以上患者可因室性心律失常而猝死。除了 LVEF 与患者 SCD 的发生有关之外,脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 与 HRV 等一些新的指标也显示出可能的危险预测价值。BNP 升高时发生猝死的机率增加^[10],是慢性心衰猝死的独立危险因素,而且 BNP 能加强心肌耗氧峰值对猝死的预测作用^[11]。研究表明 HRV 也是心衰总死亡率及猝

死的独立预测因子。其全部正常 RR 间期的标准差 (SDNN) < 65.3 ms 与猝死明显相关, 每升高 10 ms 即可带来病死率下降 20%^[12]。当呼吸控制在 12 ~ 15 次/min 时, HRV 频域分析中的低频成分减少对于中到重度的充血性心力衰竭患者也是独立的猝死危险预测因子^[13]。

5 结 语

综上所述, SCD 最重要的预测因素仍然是基础心脏病, 如冠心病、心肌病、心力衰竭等, 这些患者常常是 SCD 的高危人群。尽管不同的心脏病患者猝死危险因子有其各自的特殊性, LVEF、非持续性室速、心室晚电位、晕厥史等指标对于大多数 SCD, 尤其对于冠心病、心肌病等器质性心脏病患者, 仍是目前主要的危险分层因素。将多个预测因子综合起来评价, 能从一定程度上提高鉴别的价值。新的指标如 BNP、C 反应蛋白、空间 QRS-T 成角、心肌活化延迟及血压心率变异度等也在进一步探索中^[14, 15]。随着对心血管疾病病理生理过程的进一步了解, 以及分子生物学和基因芯片技术的进展, 可望得到更快捷有效的、实用性、敏感性及特异性均好的猝死危险预测方法, 最终实现在普通人群中进行猝死的危险分层。

参 考 文 献

- 1 Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2001, 22: 1374-1378.
- 2 Naccarella F, Lepera G, Rolli A. Arrhythmic risk stratification of postmyocardial infarction patients. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15: 1-6.
- 3 Steinbigler P, Haberl R, Bruggemann T, et al. Postinfarction risk assessment for sudden cardiac death using late potential analysis of the digital Holter electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13: 1227-1232.
- 4 La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. *Lancet*, 1998, 351: 478-484.
- 5 Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 652-658.
- 6 Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy; results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 2220-2224.
- 7 Kofflard MJ, Ten Cate FJ, Van der Lee C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 987-993.
- 8 Turrini P, Corrado D, Basso C, et al. Dispersion of ventricular depolarization -repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*, 2001, 103: 3075-3080.
- 9 Ikeda T. Brugada syndrome: current clinical aspects and risk stratification. *Ann Noninvas Electrocardiol*, 2002, 7: 251-262.
- 10 Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, 105: 232 8-2331.
- 11 Isnard R, Pousset F, Chapirovskaia O, et al. Combination of B-type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *Am Heart J*, 2003, 46: 729-735.
- 12 Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol*, 2002, 90: 24 -28.
- 13 La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, 2003, 107: 565-570.
- 14 Kardys I, Kors JA, Van der Meer IM, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1357-1364.
- 15 Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 2002, 105: 2595-2599.