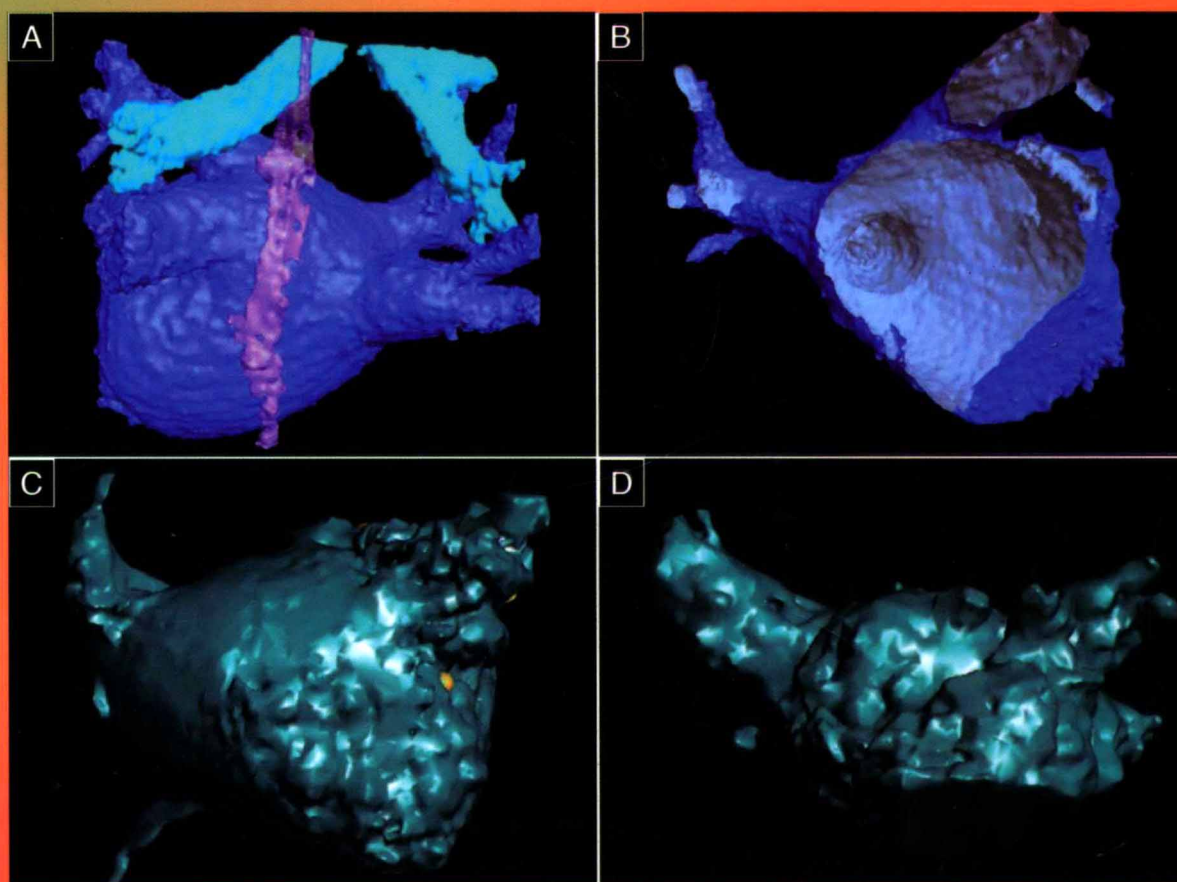


心律

HeartRhythm 中文版

2011. No. 1



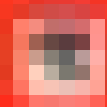
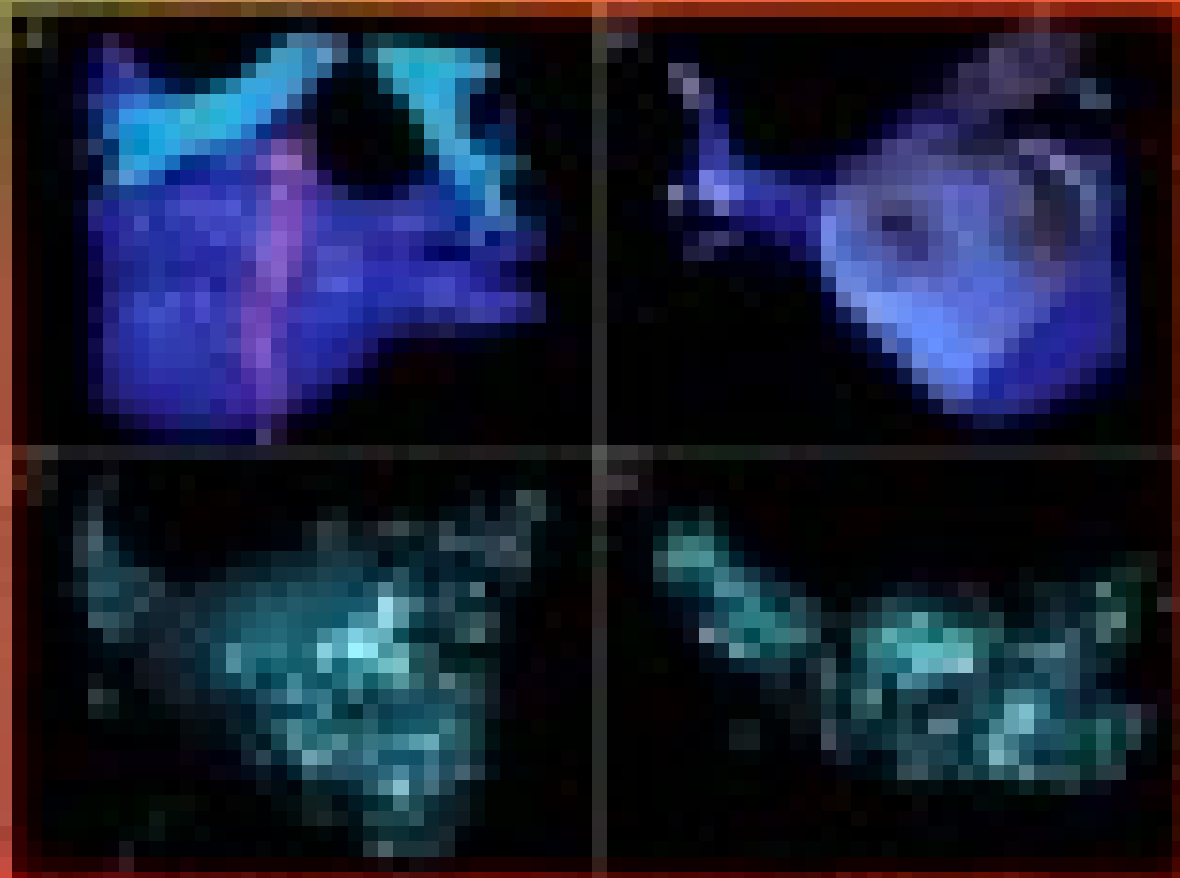
三维旋转成像构建的不同左房示意图

图片摘自《Heart Rhythm》



Heart of the Matter

Heart of the Matter



Heart of the Matter

心律

——2011. No1

Heart Rhythm 中文版

北京大学医学出版社

XIN LV 2011. No1

图书在版编目 (CIP) 数据

心律——2011. No1/《心律》编委会编译. —北京: 北京
大学医学出版社, 2011. 6
ISBN 978-7-5659-0178-2

I. ① 心… II. ① 心… III. ① 心律失常—文集 IV.
① R541. 7-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 093513 号

Heart Rhythm

© 2011, 2010 by Heart Rhythm Society. All rights reserved.

Heart Rhythm (ISSN 1547-5271) is published monthly by Elsevier Inc.

This edition is published by arrangement with Heart Rhythm Society through Elsevier (Singapore) Pte Ltd., 3 Killiney Road, #
08-01 Winsland House I, Singapore 239519.

Simplified Chinese edition copyright © 2010 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd on behalf of Heart Rhythm Society and Peking Uni-
versity Medical Press. All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is
authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the
Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 为违反著作权法, 将受法律之
制裁。

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2011-3157

心律——2011. No1

编 译: 《心律》编委会

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 高 瑾 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 5 字数: 180 千字

版 次: 2011 年 6 月第 1 版 2011 年 6 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0178-2

定 价: 45.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

目 录

《心律》编委会

顾 问：胡大一 蒋文平
何秉贤 方祖祥
主 编：郭继鸿
副 主 编：(按姓氏笔画排序)
D. P. Zipes 马长生
方 全 杨延宗
吴书林 张海澄
编 委：(按姓氏笔画排序)
Peng-Sheng Chen
丁燕生 万 征
王凤廷 王玉堂
王建安 华 伟
刘少稳 刘仁光
江 洪 严干新
杨杰孚 杨钧国
杨新春 李广平
李学斌 吴立群
张 钺 张 萍
张 媛 周胜华
柳 茵 洪 葵
郭 涛 浦介麟
黄德嘉 曹克将
崔长琮 韩清华

论著精选

- N 末端 B 型利钠肽原与心脏性猝死风险的关系：心血管健康研究 (1)
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study
..... Kristen K. Patton, Nona Sotoodehnia, Christopher DeFilippi, et al.
专家评述：N 末端 B 型利钠肽原与心脏性猝死风险：心脏性猝死一级
预防的意义 (8)
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and sudden cardiac death risk: Implications for primary prevention of sudden cardiac death Christine M. Albert
埋藏式自动复律除颤器及心脏再同步化治疗在左室致密化不全患者
中的应用 (11)
Implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular noncompaction Richard Kobza, Jan Steffel, Paul Erne, et al.
专家评述：器械治疗在左室致密化不全心肌病中的地位：是否不同于其他
原因引起的心力衰竭？ (17)
Role of device therapy in left ventricular noncompaction cardiomyopathy: Is it different from other causes of heart failure? Jeffrey W. H. Fung
P 波时限与心血管和全因死亡率相关：美国国家健康和营养
流行病学调查 (19)
P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey
..... Jared W. Magnani, Eiran Z. Gorodeski, Victor M. Johnson, et al.

大师点拨

- 心力衰竭的电重构 郭继鸿 (27)

房颤园地

- 三维旋转血管造影成像系统与电解剖系统在心房颤动导管消融术中的应用 (38)
Prospective randomized comparison between the conventional electroanatomical system and three-dimensional rotational angiography during catheter ablation for atrial fibrillation
..... Sébastien Knecht, Matthew Wright, Spyridon Akrivakis, et al.

心律新视点

- 移行区指数：鉴别特发性右室流出道与主动脉窦起源的室性心律失常的新指标
..... (45)
Novel transitional zone index allows more accurate differentiation between idiopathic right ventricular outflow tract and aortic sinus cusp ventricular arrhythmias
..... Naoki Yoshida, Yasuya Inden, Tomohiro Uchikawa, et al.

起搏器/ICD 故障释疑

- 关于植入起搏器/心脏复律除颤器围术期持续应用华法林的随机临床研究 (53)
Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: A randomized clinical trial
..... Alan Cheng, Saman Nazarian, Jeffrey A. Brinker, et al.

心电学与电生理

- CaMK II 对电压门控钠通道和细胞兴奋性的调节 (58)
CaMK II regulation of voltage-gated sodium channels and cell excitability Lars S. Maier

心律失常精彩病例

- 早复极综合征患者的低温治疗与心室颤动风暴 (62)
Therapeutic hypothermia and ventricular fibrillation storm in early repolarization syndrome
..... Rachel Bastiaenen, Paula L. Hedley, Michael Christiansen, et al.
周期交替的宽 QRS 波心动过速: 机制是什么? (65)
Wide complex tachycardia with cycle length alternans: What is the mechanism?
..... Mark D. Metzl, Jay N. Gross, John D. Fisher, et al.

经验传授

- 埋藏式心脏复律除颤器在先天性心脏病中的应用: 10 大程控技巧 (67)
Implantable cardioverter-defibrillators in congenital heart disease: 10 programming tips Paul Khairy, Fadi Mansour

病例荟萃

- CRT-D 患者双室起搏被间断抑制的原因 (71)
Intermittent inhibition of biventricular pacing in a cardiac resynchronization therapy defibrillator
..... Andrew E. Darby, Kenneth C. Bilchick
室上性心动过速伴交替性心动过速周长: 机制是什么? (73)
Supraventricular tachycardia with alternating cycle lengths: What is the mechanism?
..... Duy Thai Nguyen, Melvin Scheinman, Nitish Badhwar

心律失常新消息

- 心房颤动(房颤)导管射频消融术后使用糖皮质激素预防复发: 一项随机对照试验/房颤的导管射频消融: 无症状血栓栓塞的原因之一? 使用磁共振成像(MRI)评价接受射频消融的房颤患者的脑血栓栓塞事件/ Ca^{2+} 泵动力学与窦房结起搏/心肌纤维化为肥厚型心肌病的早期表现/在不同水平国际标准化比值(INR)控制方面达比加群与华法林的有效性与其安全性对比/Ryanodine 受体的结构与功能 Peng-Sheng Chen, N. A. Mark Estes III (75)

N 末端 B 型利钠肽原与心脏性猝死风险的关系：心血管健康研究

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study

Kristen K. Patton, MD, Nona Sotoodehnia, MD, Christopher DeFilippi, MD, FACC, David S. Siscovick, MD, John S. Gottdiener, MD, FACC, Richard A. Kronmal, PhD (Heart Rhythm, 2011, 8: 228-233)

刘刚 郑明奇 译 (河北医科大学第一医院 050031)

背景：心脏性猝死 (sudden cardiac death, SCD)，每年导致 250 000~450 000 例死亡，是影响公共健康的重要问题。这些死亡病例中的大部分患者之前没有被诊断过心血管病。B-型利钠肽水平升高不仅与发生心力衰竭风险和死亡率有关，而且与女性猝死有关。

目的：本研究的目的在于检查心血管健康研究人群中的 N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 与 SCD 的关系。

方法：在 5447 名参与者中检查与基线 NT-proBNP 相关的 SCD 发生风险。应用协方差调整的 COX 模型回归评估发生 SCD 的风险比，而基线 NT-proBNP 作为功能指标。

结果：平均随访时间超过 12.5 年 (最长 16 年)，有 289 例发生 SCD。升高的 NT-proBNP 水平与 SCD 关系密切。最高五分位与最低五分位水平比较，未校正风险比为

4.2 [95% 可信区间 (2.9, 6.1), $P < 0.001$]。即使在校正了多个临床特征和危险因素 (年龄、性别、种族和其他相关因素) 之后，NT-proBNP 仍然与 SCD 相关，其中最高与最低五分位水平比较，校正后的风险比是 2.5 [95% 可信区间 (1.6, 3.8), $P < 0.001$]。

结论：NT-proBNP 对社区老年人群 SCD 风险预测能力，超过了其他传统危险因素。该生物标志物最终会被证实筛选需积极治疗、有潜在风险人群中的价值。

关键词：心脏性猝死 B 型利钠肽 NT-proBNP

缩写：CHS=心血管健康研究 CI=可信区间 CVD=心血管病 ECG=心电图 HR=风险比 LVEF=左室射血分数 NT-proBNP=N 末端 B 型利钠肽原 SCD=心脏性猝死

引言

SCD 在美国是主要的死亡原因，每年大约导致 250 000~450 000 人死亡^[1,2]。大多数 SCD 事件归因于冠心病，而超过 50% 的心脏性死亡表现为猝死^[2]。因此已知的 SCD 危险因素与冠心病的危险因素相互重叠，包括吸烟、肥胖、高血压、糖尿病和高胆固醇血症^[3,4]。不幸的是，在猝死人群中大部分患者并没有诊断过心血管病或提示有高风险^[2]。对预示 SCD 发生标志物的认识，能使高危人群进行早期治疗，并促进预防不良事件发生的治疗措施的发展。

神经激素 B 型利钠肽 (BNP) 是心血管功能的调节因子^[5]。BNP 主要由心室肌产生，除此之外心房肌和脑部也产生 BNP。尽管 BNP 作为临床心力衰竭的标志物被广泛应用，但是高水平的 BNP 也与急性冠状动脉综合征、心力衰竭及慢性冠心病的预后相关^[6,7]，而且近期研究显示其能预测白人女性 SCD 的风险^[8]。

心血管健康研究 (Cardiovascular Health Study, CHS) 是针对老年男性和女性的纵向研究。其针对的是一个理想人群，是评价 NT-proBNP 水平与 SCD 风险的相关性的一个大型队列研究。

方法

研究人群

CHS 的设计方法和目的已在相关文献中描述过^[9]。CHS 纵向研究 5888 名年龄 ≥ 65 岁男性和女性，这些对象是从美国的四个社区中随机挑选的，并在 2 个时间段中入选。1989—1990 年入选了第一个队列 ($n = 5201$)，1992—1993 年入选了第二个小队列 ($n = 687$ ，非洲裔美国人)。每名参与者都经过知情同意，而且每个中心均通过了伦理委员会批准。基线检查是评价各种危害健康的行为和因素的标准问卷，包括吸烟、饮酒、糖尿病史、卒中、冠心病、心力衰竭、自我评价的健康状态、服用药物、心血管病史等。体格检查包括测量身高、体重、坐位血压^[10]。评价包括静息 12 导联心电图 (electrocardiogram, ECG)，在随访的第 9 年之后每年重复进行心电图检查。在一个亚组 ($n = 3412$) 入选时做超声心动图测量左心室内径、室间隔厚度、左室后壁厚度、主动脉根部内径、左心房内径、短轴缩短率、左心室质量、收缩末压等^[11]。在小队列组中到第 2 年才做超声心动图。实验室检查包括总胆固醇、高密度脂蛋白、胆固醇、空腹血糖、C 反应蛋白和血肌酐^[12]。每 6 个月随访

参与者一次,前10年通过电话随访或门诊服务,此后仅电话随访。收集所有住院患者的出院诊断。心血管事件由集中的事件裁定委员会判定^[10]。最长随访时间为16年(中位随访时间12.5年)。

确定心血管事件和 SCD

每半年通过电话随访或门诊服务与参与者、其家庭成员或其他信息获取指定者联系,从而获取新发心血管事件信息。从病历中获取确定诊断,而事件由委员会裁决。心血管事件和死亡确定和判定的具体细节已在之前发表^[10]。死亡原因确定根据:死亡证明,住院记录,疗养院或临终关怀医院记录,医生问卷,与亲属的谈话记录,尸检报告。SCD的定义为在院外或急诊室内突发的无脉状态,推测由心律失常导致,且患者之前情况稳定。对于没有目击者的死亡,患者须在发生心脏骤停前24小时内被确认情况稳定,并且没有非心源性心脏骤停的证据。SCD不包括在临终关怀医院或疗养院护理下或伴有威胁生命非心源性合并症情况下发生的死亡。

利钠激素测定

在最初的CHS试验队列(1989—1990)和小队列(1992—1993)中采集血清测定基线NT-proBNP。最初的队列3年后(1992—1993),小队列2年后(1994—1995),采集血清对NT-proBNP进行第二次测定。对NT-proBNP水平测定是使用罗氏公司的Elescsys 2010型检测仪,并采用美国食品与药物管理局批准的免疫分析法。检测前血清在-70℃下冰冻保存。所有测试都在美国病理学家学会认可的符合美国实验室改进修正案标准的实验室中进行。中心实验室不知道患者的结果,注册数据结果汇总到中心数据储存库。

有5447名入选者进行了NT-proBNP测试。在有5201名研究对象的第一个队列中,有3979名入选者进行了基线NT-proBNP测试,3年后另外832名测试了NT-proBNP,总共4811名。在687名入选者的小队列中,545名测试了基线NT-proBNP,2年后另外91名测试了NT-proBNP,总共636名。在此试验3年后随访了第一个队列中2770名参与者的NT-proBNP,此试验2年后随访了小队列中545名参与者的NT-proBNP。

统计分析

将NT-proBNP水平使用NT-proBNP水平的自然对数作为连续变量分析,同时将其分为五分位进行分析。首先分析5447入选者基线NT-proBNP水平与SCD风险相关性。首先应用Kaplan-Meier生存曲线比较未校正的基线NT-proBNP各五分位点与SCD累积风险的关系。

我们应用协方差校正Cox模型回归通过基线NT-proBNP的五分位数和作为连续变量的NT-proBNP自然对数评估发生SCD风险比。Cox模型失效时间是那些发生SCD的死亡时间。没有发生SCD的失效时间是最后随访时间或死亡时间。

Cox模型经过表1中反向消除的有显著统计学意义的预测参数调整。在所有相关变量中进行交互检测, P 值为0.01作为有显著统计学差异。在基线有无心血管病(CVD)证据的入选者中分别进行分析(基线定义为没有心肌梗死、心力衰竭、卒中病史)。我们也建立时间依赖的Cox模型,增加在基线没有CVD病史而突发心肌梗死、心力衰竭、卒中的患者的校正。最后,在校正基线协变量和两个时间点的NT-proBNP平均值后,应用Cox模型进行NT-proBNP变化分析。

在补充分析中超声心动图中的变量,包括:左室射血分数[LVEF:正常($\geq 55\%$),正常边界($45\% \sim 54\%$),或异常($\leq 45\%$)],左心房大小,左室容积,室间隔厚度,左室后壁厚度,主动脉根部内径,短轴缩短率,左室容积,收缩末期压力均进行了检测。超声心动图的数据可从M型超声检查中获得。

对于NT-proBNP的检测措施与基线检测不同,如果变量在测试中检测到,协变量同样在测试中获得;如果变量在测试中未得到,协变量可在NT-proBNP最近的检测之前进行的测试中获得。依据Cox模型分析得出风险比、95%可信区间(CI)和 P 值。使用STATA(StataCorp)10.0版本分析数据。

结 果

在CHS入选者不同人群和医疗特征下,SCD的发生情况比较见表1。在16年的随访(平均12.5年)过程中,289名入选者发生SCD。入选者中,老年、男性、有常见心血管病危险因素(吸烟史、糖尿病、高脂血症)、慢性心血管病、心力衰竭的患者,发生SCD可能性更大。与高加索人相比,非洲裔美国人患SCD的风险趋势更高。尽管在基线中使用心血管药物治疗的仅占受试者的一小部分比例,但是在发生过SCD入选者中应用 β 受体阻滞剂、地高辛、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等治疗的更多。入选者中发生SCD的患者更可能有异常基线心电图表现,包括异常Q波、长QT间期、各种心室传导异常(见表1)。

在发生SCD入选者中基线NT-proBNP水平显著地增高:发生SCD的NT-proBNP自然对数均数是5.3(标准差1.4),而无SCD的均数是4.8(标准差1.2)(在SCD组NT-proBNP中位数是198 ng/dl,四分位区间79~472 ng/dl,而无SCD组中位数是117 ng/dl,四分位区间60~236 ng/dl)。SCD相关的因素(年龄、性别、种族、医疗条件及药物治疗)是与NT-proBNP水平的五分位

相关的, NT-proBNP 升高, SCD 风险比也相应升高(表 2)。在非校正 Cox 模型分析中, ln NT-proBNP 标准差增加的风险比是 1.9 [95%可信区间 (1.7, 2.2); 表 3]。在通过反向消除校正有意义的协变量影响后, SCD 与 NT-proBNP 的关系仍然很显著。ln NT-proBNP 标准差的风险比为 1.5 [95%可信区间 (1.3, 1.7); $P<0.001$; 表 3]。ln NT-proBNP 与其他协变量之间没有明显关系。

表 1 5477 名 CHS 入选者在不同基线特征下的 SCD 发生情况 (分类变量用例数和百分比表示, 连续变量用均数和标准差表示)

	无 SCD (<i>n</i> =5158)	SCD (<i>n</i> =289)	<i>P</i> 值
年龄	72.7±5.6	73.4±5.6	$P<0.05$
男性	2090 (40.5)	165 (57.1)	$P<0.001$
非洲裔美国人	793 (15.4)	56 (19.4)	无统计学意义
体质指数 (kg/m ²)	26.7±4.7	27±4.4	无统计学意义
吸烟情况			$P<0.05$
仍在吸烟	565 (11)	38 (13)	
曾经吸烟	2150 (41.7)	136 (41.7)	
从不吸烟	2438 (47.3)	115 (39.8)	
吸烟的“包年数”	17.2	23.5	$P<0.001$
糖尿病	412 (8)	40 (13.8)	$P<0.001$
心肌梗死	456 (8.8)	64 (22)	$P<0.001$
心力衰竭	230 (4.5)	30 (10.4)	$P<0.001$
卒中	208 (4)	27 (9.3)	$P<0.001$

续表 1

	无 SCD (<i>n</i> =5158)	SCD (<i>n</i> =289)	<i>P</i> 值
高血压	2225 (43.7)	148 (51.2)	$P<0.05$
收缩压 (mmHg)	136±21.6	140±23.4	$P<0.005$
舒张压 (mmHg)	70.9±11.2	72±11.7	无统计学意义
总胆固醇 (mg/dl)	211±38.7	207±48.1	无统计学意义
高密度脂蛋白 (mg/dl)	54.3±15.6	50.2±14.7	$P<0.001$
血糖 (mg/dl)	111	117	$P<0.005$
血肌酐 (mg/dl)	1.05±0.41	1.12±0.32	$P<0.005$
C 反应蛋白 (mg/L)	3.55±6.06	4.28±6.3	$P<0.05$
ACEI 使用者	406 (7.9)	33 (11.4)	$P<0.05$
β受体阻滞剂使用者	655 (12.7)	49 (17)	$P<0.05$
地高辛使用者	434 (8.4)	38 (13.1)	$P<0.005$
利尿剂使用者	559 (10.8)	39 (13.5)	无统计学意义
保钾利尿剂使用者	441 (8.5)	18 (6.2)	无统计学意义
血钾 (mmol/L)	4.17	4.15	无统计学意义
心率 (次/分)	65.5	65.8	无统计学意义
心电图心房颤动	137 (2.7)	11 (3.8)	无统计学意义
异常 Q 波	270 (5.2)	34 (11.8)	$P<0.001$
长 QT 间期	722 (14)	66 (22.8)	$P<0.001$
心室传导延迟	495 (5.6)	56 (19.4)	$P<0.001$
ln NT-proBNP	4.81	5.27	$P<0.001$

包年数: 是计算抽烟量的一个变量, 一包年为每天吸一包烟, 吸一年。括号中为百分数。

表 2 入选基线特征与 NT-proBNP 五分位的关系 (分类变量用例数和百分比表示, 连续变量用均数和标准差表示)

NT-proBNP 的五分位 (范围 ng/dl)	1 (5.00~50.81)	2 (50.82~91.78)	3 (91.79~156.09)	4 (156.1~298.3)	5 (>298.3)	<i>P</i> 值
年龄	70.5 (4.1)	71.2 (4.6)	72.3 (4.9)	73.7 (5.7)	75.9 (6.3)	$P<0.001$
男性	516 (47.4)	431 (39.5)	418 (38.4)	378 (34.6)	512 (47)	$P<0.001$
非洲裔美国人	239 (22)	179 (16.4)	146 (13.4)	146 (13.4)	139 (12.8)	$P<0.001$
体质指数 (kg/m ²)	27.6 (4.6)	27 (4.7)	26.8 (4.8)	26.3 (4.7)	25.8 (4.6)	$P<0.001$
吸烟情况						$P<0.05$
仍在吸烟	130 (12)	122 (11.2)	113 (10.4)	111 (10.2)	127 (11.7)	
曾经吸烟	497 (45.7)	452 (41.5)	473 (43.5)	430 (39.5)	434 (39.9)	
吸烟的“包年数”	18.4 (25.7)	17.2 (26.7)	17.2 (25.4)	15.5 (25.4)	19.3 (28.9)	$P<0.05$
糖尿病	100 (9.2)	73 (6.7)	94 (8.6)	77 (7.1)	108 (9.9)	$P<0.05$
心肌梗死	43 (4)	51 (4.7)	82 (7.5)	95 (8.7)	249 (22.8)	$P<0.001$
心力衰竭	19 (1.8)	18 (1.7)	25 (2.3)	30 (2.8)	168 (15.4)	$P<0.001$
卒中	24 (2.2)	27 (2)	39 (3.6)	51 (4.7)	94 (8.8)	$P<0.001$
高血压	391 (36)	441 (40.5)	438 (40.2)	519 (47.6)	614 (56.3)	$P<0.001$
收缩压 (mmHg)	131 (18)	133.4 (19.6)	135.4 (20.4)	139.2 (21.8)	144.3 (25.5)	$P<0.001$
舒张压 (mmHg)	71.5 (10.5)	71 (10.4)	70.4 (11)	70.5 (11.5)	71.4 (12.7)	无统计学意义
总胆固醇 (mg/dl)	214.9 (38.1)	216 (37.3)	210.9 (38.4)	209.4 (38.7)	202.4 (40.5)	$P<0.001$

续表 1

NT-proBNP 的五分位 (范围 ng/dl)	1 (5.00~50.81)	2 (50.82~91.78)	3 (91.79~156.09)	4 (156.1~298.3)	5 (>298.3)	P 值
高密度脂蛋白 (mg/dl)	53.1 (15)	54.2 (16.2)	54.9 (16)	55.4 (15.7)	52.8 (15.7)	$P<0.001$
血糖 (mg/dl)	116.1 (44.7)	111.4 (37.4)	110.2 (33.6)	106.8 (32.9)	110.6 (37.1)	$P<0.001$
血肌酐 (mg/dl)	1 (0.25)	0.99 (0.24)	1.01 (0.31)	1.04 (0.31)	1.24 (0.68)	$P<0.001$
C 反应蛋白 (mg/L)	3.04 (3.92)	3.29 (5.83)	3.05 (4.46)	3.67 (5.59)	4.9 (9.04)	$P<0.001$
ACEI 使用者	76 (7)	76 (7)	70 (6.4)	75 (6.9)	142 (13)	$P<0.001$
β 受体阻滞剂使用者	69 (6.4)	98 (9)	124 (11.4)	174 (16)	239 (22)	$P<0.001$
地高辛使用者	37 (3.4)	45 (4.1)	68 (6.3)	89 (8.2)	233 (21.4)	$P<0.001$
利尿剂使用者	108 (9.9)	132 (12.1)	112 (10.3)	132 (12.1)	114 (10.5)	无统计学意义
保钾利尿剂使用者	76 (7)	76 (7)	101 (9.3)	101 (9.3)	105 (9.6)	$P<0.05$
血钾 (mmol/L)	4.16 (0.39)	4.15 (0.35)	4.17 (0.37)	4.14 (0.38)	4.22 (0.41)	$P<0.001$
心率 (次/分)	92 (8.6)	106 (9.8)	141 (13)	172 (15.9)	277 (26.7)	$P<0.001$
心电图心房颤动	1 (0.1)	3 (0.3)	7 (0.6)	9 (0.8)	128 (11.8)	$P<0.001$
异常 Q 波	30 (2.8)	37 (3.4)	47 (4.4)	64 (5.9)	126 (12.2)	$P<0.001$
长 QT 间期	92 (8.6)	106 (9.8)	141 (13)	172 (15.9)	277 (26.7)	$P<0.001$
心室传导延迟	65 (6)	72 (6.7)	91 (8.4)	104 (9.6)	219 (21.2)	$P<0.001$

表 3 将 NT-proBNP 作为猝死预测指标的 Cox 相对危险回归分析

NT-proBNP 的五分位	未校正			校正 ^a			校正 ^b		
	风险比	95%可信区间	P 值	风险比	95%可信区间	P 值	风险比	95%可信区间	P 值
全部样本									
1	1.0		1.0			1.0			
2	0.9	(0.6, 1.5)	0.93	1.0	(0.6, 1.6)	0.98	1.0	(0.6, 1.5)	0.85
3	1.4	(0.9, 2.0)	0.16	1.3	(0.8, 1.9)	0.30	1.1	(0.7, 1.8)	0.59
4	1.9	(1.3, 2.8)	0.001	1.8	(1.2, 2.7)	0.006	1.6	(1.0, 2.5)	0.04
5	4.2	(2.9, 6.1)	0.001	2.5	(1.6, 3.8)	$P<0.001$	1.7	(1.0, 2.6)	0.04
ln NT-proBNP ^c	1.9	(1.7, 2.1)	$P<0.001$	1.5	(1.3, 1.7)	$P<0.001$	1.3	(1.0, 2.5)	0.002
无心血管疾病									
1	1.0		1.0			1.0			
2	1.1	(0.7, 1.7)	0.83	1.0	(0.6, 1.7)	0.86	0.9	(0.6, 1.6)	0.81
3	1.6	(1.0, 2.5)	0.05	1.5	(1.0, 2.4)	0.07	1.3	(0.8, 2.2)	0.25
4	1.5	(0.9, 2.3)	0.12	1.3	(0.8, 2.2)	0.26	1.1	(0.7, 1.9)	0.67
5	3.3	(2.1, 5.2)	$P<0.001$	2.2	(1.4, 3.8)	0.001	1.7	(1.0, 3.0)	0.05
ln NT-proBNP ^c	1.6	(1.3, 1.9)	$P<0.001$	1.4	(1.1, 1.6)	0.001	1.2	(1.0, 1.5)	0.05
心血管疾病									
1	1.0		1.0						
2	0.6	(0.2, 1.9)	0.4	0.7	(0.2, 2.2)	0.55	0.9	(0.3, 3.2)	0.86
3	0.4	(0.1, 1.3)	0.13	0.4	(0.1, 1.4)	0.17	0.4	(0.1, 1.7)	0.24
4	2.4	(1.0, 5.5)	0.04	2.7	(1.1, 6.3)	0.02	3.1	(1.1, 8.5)	0.03
5	2.3	(1.0, 5.1)	0.04	2.4	(1.0, 5.5)	0.04	1.7	(0.6, 4.6)	0.32
ln NT-proBNP	1.6	(1.3, 1.9)	$P<0.001$	1.6	(1.3, 1.9)	$P<0.001$	1.4	(1.1, 1.8)	0.02

^a通过消除表 1 中部分变量影响 (年龄、性别、种族、糖尿病、吸烟、收缩压、血钾、心电图传导延迟、心血管病对整个样本回归), 校正已知预测因素。

^b校正 LVEF [正常 ($\geq 55\%$), 正常边界 ($45\% \sim 54\%$), 或异常 ($\leq 45\%$)]。

^c标准差项。

随着基线 NT-proBNP 五分位区间增加, SCD 风险比以剂量依赖方式增加(表 3)。与 NT-proBNP 最低五分位区间相比, NT-proBNP 最高五分位区间(未校正)的风险比是 4.2 [95% 可信区间 (2.9, 6.1); $P < 0.001$]。在对其他大量的协变量进行校正后, 上述关系仍存在; 在完全校正 Cox 模型分析中, 与 NT-proBNP 最低五分位区间相比, NT-proBNP 最高五分位区间的风险比是 2.5 [95% 可信区间 (1.6, 3.8); $P < 0.001$]。经过 15 年的追踪随访后, 在 NT-proBNP 最高五分位区间 SCD 累积事件大约占 14%, 而 NT-proBNP 最低五分位区间 SCD 累积事件大约占 4%; 因为很少部分受试者能在 15 年后被随访, 所以试验被迫终止(图 1)。

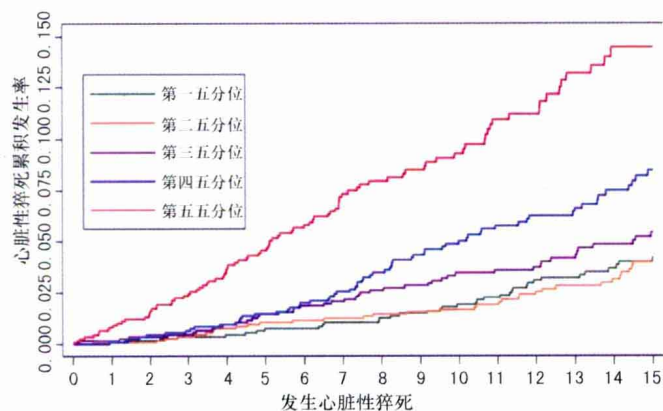


图 1 NT-proBNP 五分位心脏性猝死累积率

主要队列在入选时进行超声心动图检查, 同时进行了 NT-proBNP 检测, 所以可分析的样本数减少至 3412 人, 其中 143 例发生 SCD 事件。LVEF 是唯一被选择进行回归分析的超声心动图变量。虽然包括 LVEF 在内的参数 Cox 模型分析降低了 NT-proBNP 的协同作用, 但它仍具有统计学意义(表 3)。

在既往无心肌梗死、心力衰竭或者卒中病史的受试亚群, 在 4606 例受试者中 SCD 发生了 195 例。ln NT-proBNP 的未经校正的风险比为每标准差增加 1.6 [95% 可信区间 (1.3, 1.9); $P < 0.001$]。虽然风险比在这个组是减少的, 但所有的五分位区间与整个人群比较, 即使在校正临床和超声心动图等变量后, 较高区间的 NT-proBNP 仍然与 SCD 增加的风险相关(表 3)。在有心血管疾病的队列中 ($n=841$, 94 例发生 SCD), 在校正和未校正后的患者模型中, ln NT-proBNP 的风险比也有显著的统计学意义。在有心血管疾病与无心血管疾病人群中, ln NT-proBNP 的风险比在统计学上无显著差异(交互检验)。

在基线无心血管疾病人群组, 进行时间依赖的 Cox 模型分析, 分别校正心肌梗死、心力衰竭或卒中, 其中心肌梗死和心力衰竭与 SCD 显著相关, 而卒中与 SCD 无显著相关性。然而, 仅在模型分析上增加心力衰竭, 对

NT-proBNP 和 SCD 相关的程度有影响, 使 NT-proBNP 的风险系数从每标准差 1.4 变为 1.2。虽然如此, 该风险系数还是有统计学差异的 ($P < 0.025$)。

在 Cox 模型中包括基线和随访的平均 ln NT-proBNP (标准差单位), 以及两时间点的 ln NT-proBNP 变化, 仅平均值在协变量调整后与 SCD 显著相关 [ln NT-proBNP 平均值的风险比为 1.52; 95% 可信区间 (1.3, 1.8); $P < 0.001$; NT-proBNP 变化的风险比为 1.13; 95% 可信区间 (0.95, 1.34), $P=0.18$]。

讨 论

在这个大型老年人群的研究, 基线 NT-proBNP 的高水平与 SCD 风险增加呈正相关。在校正一系列广泛的伴发疾病条件后, NT-proBNP 最高的五分位区间的受试者的 SCD 风险增加了 2.5 倍。NT-proBNP 和 SCD 之间的相关性通过校正其他危险因素略有减弱, 表明 NT-proBNP 可作为其他危险条件的一个标志。然而, 这种相关性即使在校正后也仍然存在, 暗示了要么 NT-proBNP 本身增加 SCD 风险, 要么 NT-proBNP 是某一生理风险的一个标志, 这一生理风险与 SCD 潜在原因有更紧密相关性。这个假说被我们以下的研究结果所验证, 我们的研究发现高水平 NT-proBNP 在无潜在严重心血管疾病的老年群体中仍然大量存在。NT-proBNP 水平升高导致原被认为是低风险患者被怀疑有发生 SCD 的风险。

每年有超过 25 万的美国人发生心脏骤停, 只有不到 10% 存活^[13], 并且半数以上的幸存者将会因为缺氧性脑损伤留下各种后遗症^[14]。从公众卫生的方面来说, 广泛地认识 SCD 的发病率和防治费用是十分重要的, 努力减少 SCD 负担依赖于一级预防策略的改进, 其中必然包括对 SCD 风险亚群的识别。虽然传统的心脏疾病危险因素也对 SCD 发生有预测能力, 但是其影响人群大多数既往没有诊断过心血管疾病或有风险的等价事件^[1]。在我们的老年组研究中, NT-proBNP 基线检测提供了关于 SCD 的重要信息, 还有伴发的医疗情况和事件发展之前的医疗情况。

B 型利钠肽是一种已经被认识的心血管疾病预后的生物标志物^[15-17]。在 Framingham 研究中 3346 例无症状患者, B 型尿钠肽水平升高与全因死亡率、首发心血管事件、心力衰竭、心房颤动、卒中发生相关, 并且独立于传统的危险因素^[17]。在哥本哈根一项基于 658 例老年人群的研究结果表明, NT-proBNP 可以预测死亡率、冠心病事件、心力衰竭以及卒中, 也独立于传统的危险因素^[18]。

除了全因死亡率和心血管事件, B 型尿钠肽与 SCD 相关。在 452 例非卧床、射血分数 $< 35\%$ 、心力衰竭前期患者中, 在校正了 16 种神经激素、临床、血流动力学等变量以后, B 型尿钠肽水平是唯一的 SCD 显著预测

因子^[19]。最近的护士健康研究报道了在队列内病例对照研究中, NT-proBNP 每增加一个标准差, SCD 相对风险就增加 1.49^[8]。当模型校正冠心病危险因素和当分析局限于心律失常导致的猝死时^[8], NT-proBNP 和 SCD 之间的相关性更显著。然而, 这些结果的普遍性还不太清楚, 因为之前的研究曾显示与性别相关的不同病因和遗传易感性与心脏骤停相关^[20,21]。

本研究的局限性包括年龄限制在 65 岁以上, 有伴发疾病。由于导致 SCD 的病因与年轻人群相比很可能有显著不同, 因此不能将此结果扩展。值得注意的是, 在任何观察性研究中是不能确定因果关系的。我们发现心力衰竭事件是 NT-proBNP 与 SCD 之间关系的混杂因素, 这并不证明心力衰竭能单独解释两者之间的关系。此外, 在关于 SCD 的所有研究中, 表现型本身很难确定, 在老龄的特殊患者中可以是特别的。此前一个心血管健康群体研究发现, 最高五分位区间的 NT-proBNP 与增加三倍的心力衰竭事件和心血管死亡率密切相关^[22], 因此, 发生 SCD 的患者 NT-proBNP 特别地升高的原因不能确定。然而, 与 SCD 和心血管死亡率都相关的因素有许多 (例如, 糖尿病和收缩期射血分数异常), 表现了它们自身的临床意义, 暗示了机械治疗研究的未来途径。在缺乏对早期的心力衰竭、心肌梗死或卒中的认识之前, 发现 NT-proBNP 和 SCD 相关性的意义在于, 为潜在的病因提供了线索。举例来说, 这一发现在心血管健康研究的能活动的老年群体中, 可能反映了一个潜在的基质, 如心肌纤维化, 但没有伴心内压力或牵张力增加^[23]。

我们对 NT-proBNP 水平升高与 SCD 风险的增加的相关认识, 拓宽了我们对一个有用的生物标志物的理解。尽管我们不能排除相互间作用, NT-proBNP 基线水平在男性和女性, 在非洲裔美国人和美国白人之间与 SCD 有相似的关联 (包括相互作用和无显著意义), 这强调了其在大型老年群体中的全球通用性。此外, 并没有证据表明心血管疾病的状况和高水平 NT-proBNP 之间的相互作用。在一个缺乏异常的超声心动图冠心病或心力衰竭的临床诊断的情况下, 更高的 NT-proBNP 基线水平在长时间随访时与 SCD 相关, 表明肽水平升高是一种潜在心肌功能障碍的亚临床指标或者可能预示着一个发生心律失常的倾向。进一步对 B 型尿钠肽和 NT-proBNP 遗传变异后果的电生理效用的研究将是十分有意义的。

结 论

之前很少有研究明确地提出 NT-proBNP 与 SCD 风险相关。这一项基于大型老年人群, 独立于其他疾病临床条件, 且随访达 16 年的研究, 显示 NT-proBNP 基线水平升高是与 SCD 风险增加相关联的。进一步的研究

需要来确定这种生物标志物是否能鉴别老年高危人群, 以及对并发症的靶干预是否可以降低社区老年人心脏骤停的风险。

感 谢

完整的主要心血管健康研究的调查人员和机构的列表可以在以下网址找到 <http://www.chs-nhlbi.org/pi.htm>。

参考文献

- [1] Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 1187-1197.
- [2] Zheng Z-J, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circ*, 2001, 104: 2158-2163.
- [3] Kannel WB, McGee DL. Epidemiology of sudden death: insights from the Framingham Study. *Cardiovascular Clinics*, 1985, 15: 93-105.
- [4] Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2142-2147.
- [5] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New Engl J Med*, 1998, 339: 321-328.
- [6] Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 205-214.
- [7] Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *New Engl J Med*, 2005, 352: 666-675.
- [8] Korngold EC, Januzzi JL, Gantzer ML, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circ*, 2009, 119: 2868-2876.
- [9] Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*, 1991, 1: 263-276.
- [10] Ives DG, Fitzpatrick AL, Bild DE, et al. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol*, 1995, 5: 278-285.
- [11] Gardin J, Wong N, Bommer W, et al. Echocardiographic design of a multicenter investigation of free-living elderly subjects: the Cardiovascular Health Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 1992, 5: 63-72.
- [12] Cushman M, Cornell ES, Howard PR, et al. Laboratory methods and quality assurance in the Cardiovascular Health Study. *Clin Chem*, 1995, 41: 264-270.
- [13] Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional

- variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*, 2008, 300: 1423-1431.
- [14] Young GB. Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *New Engl J Med*, 2009, 361: 605-611.
- [15] Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*, 1991, 87 (4): 1402-1412.
- [16] Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *New Engl J Med*, 2006, 355: 2631-2639.
- [17] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *New Engl J Med*, 2004, 350: 655-663.
- [18] Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*, 2005, 293: 1609-1616.
- [19] Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circ*, 2002, 105: 2392-2397.
- [20] Albert CM, Nam EG, Rimm EB, et al. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women. *Circ*, 2008, 117: 16-23.
- [21] Chugh SS, Chung K, Zheng ZJ, et al. Cardiac pathologic findings reveal a high rate of sudden cardiac death of undetermined etiology in younger women. *Am Heart J*, 2003, 146: 635-639.
- [22] deFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 441-450.
- [23] Konstam MA. Natriuretic peptides and cardiovascular events; more than a stretch. *JAMA*, 2007, 297: 212-214.

N 末端 B 型利钠肽原与心脏性猝死风险：心脏性猝死一级预防的意义

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and sudden cardiac death risk: Implications for primary prevention of sudden cardiac death

Christine M. Albert, MD, MPH (Heart Rhythm, 2011, 8: 234-235)

刘刚译(河北医科大学第一医院 050031)

在过去的几十年中,心血管治疗取得了很大的进步。尽管有这些进步,然而大部分突发的心血管疾病死亡都出现在医院外或急诊室内^[1],即使经过努力心脏骤停复苏,存活率仍然很低^[2]。因此,对心脏性猝死(SCD)高危因素的早期识别和有效的一级预防策略,对进一步降低心血管疾病的死亡率十分必要。然而,众所周知,我们目前的危险分层的方法,即使用左室射血分数(LVEF)和充血性心力衰竭(CHF)的临床症状来识别高危人群,对大多数将发生SCD的患者仍没有预警作用。这些患者不但大多数没有LVEF降低的记录^[3],而且超过一半的人没有临床上能观察到的SCD前心脏病表现^[4,5]。因此,为了更进一步控制SCD的发病率,我们需要在更广泛人群中进行SCD的预防。基于血液的标志物,可方便地在更大范围的相关人群中测量,使我们更进一步了解包括SCD低危人群的生物基础,从而最终改进对SCD风险的预测。

有这样一个标志物,N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP),是一种在容量和压力负荷条件下释放的神经激素^[6]。对于心肌梗死^[7]、充血性心力衰竭^[8]的患者,以及植入心脏复律除颤器并由于室性心动过速或心室颤动发生过放电的一小部分患者^[9-11],其是独立于LVEF的与SCD风险相关的因素。然而,在小样本数据显示健康的人群中也存在SCD风险,但如何确认是非常困难的。最近,在护士健康研究中的一个前瞻性巢式病例对照研究中,有99个发生SCD的女性患者,我们报道了在NT-proBNP与SCD风险之间有显著的线性关系,这独立于心血管疾病和心血管疾病的危险因子^[12]。在本期《心律》发表的Patton等^[13]的研究中,其SCD病例数更大($n=289$),并入选了在心血管健康研究中的老年男性和女性等不同人群。在此研究中不仅再次证实了此种相关性,而且进一步增加了我们对这种相关性机制的理解。

首先,在一个特定的人群再次揭示了NT-proBNP与SCD之间的关联,为之提供了另一个有效和重要的证据。在校正了标准危险因素后NT-proBNP的自然对数增加1个标准差与SCD发生风险比相关(风险比

1.5, 95%可信区间1.3~1.7, $P<0.001$),这与以前报道的健康女性人群中的结果非常相似^[12]。此外,在亚组人群中超声心动图数据的可用性,使作者更进一步研究NT-proBNP与SCD的关系,尤其是与LVEF和CHF比较,其在SCD风险评估中的作用。在校正了LVEF(风险比1.3, $P=0.002$)后,NT-proBNP与SCD仍然显著相关,在校正CHF进展因素后相关性降低,但仍具有显著性($P=0.025$)。因此,在CHF和收缩功能不全外,可能有其他潜在的机制使NT-proBNP与SCD风险相关。长期血流动力学负荷不仅导致左心室扩张也会导致心肌肥厚和(或)纤维化,这些都会改变心肌电生理基质使恶性心律失常发生增加^[14-16]。另外,像其他观察性研究一样,对LVEF和CHF不准确评价所造成的误差,会至少部分导致NT-proBNP和SCD相关性的误差。

应用前瞻性队列研究也提供了对绝对风险的评估,这在制定合适的预防策略时是十分重要的。在NT-proBNP升高的患者中超过15年的SCD累积发生率为14%,作为这类人群预防恶性事件发生策略评估的潜在指标。然而,目前的数据还不能给我们提供足够的信息来确定是否NT-proBNP水平会对SCD风险预测有临床价值。虽然在矫正了LVEF和CHF因素后,NT-proBNP和SCD仍然显著相关,但是我们不知道NT-proBNP检测是否会比临床常用的指标LVEF对SCD风险有更强的预测作用。这就需要进行对风险区分和(或)重新风险分层,除了LVEF和CHF还要增加NT-proBNP作为预警指标。虽然在其他心血管疾病预防中,这些生物标志物是标准的预测指标,但当评估预测SCD有效性时,它们不是直接的生物标志物。在普通人群中目前还没有预测SCD的标准指标^[17]。

即使最终没有证明NT-proBNP对SCD风险预测能力在LVEF之上,NT-proBNP水平仍能够对健康人群潜在SCD危险预测有一定价值,这些人群中心脏超声不可能作为常规检查。如果NT-proBNP检测水平报告升高就应当去进行器质性心脏病筛查,从而根据检查结果提出早期预防策略。对通过BNP筛选出的无症状LVEF<40%人群的治疗策略是早期应用血管紧张素转

化酶抑制剂。这被证明在 LVEF 下降人群（例如，男性 60 岁）中，有 1% 是有效的^[18]。可以这样认为，这样一种筛选策略可被用来识别 LVEF 下降需要植入埋藏式心脏复律除颤器的患者。是否这样一种策略能被证明有效，如果可以，什么样的人群需要进行预先评估仍有待解决。

最后，目前 NT-proBNP 作为当前包括 LVEF 和 CHF 在内的所有 SCD 风险分层因素，仍受到一定的限制。如作者所承认的，从这些数据中还不清楚与其他导致心血管死亡的原因比较是否 NT-proBNP 有明确的预测作用。为了确定是否其与 SCD 有明确的相关性，需要进行一个对比性风险分析，来比较 SCD、非 SCD 和非心源性死亡等相关危害^[19]。在这个人群中，NT-proBNP 和总的心血管死亡率^[20]相关性，和其与 SCD^[13]相关性比较相似。这表明 NT-proBNP 可能也与其他原因心脏性死亡相关。与 LVEF 相同，如果存在其他导致心血管死亡的高危因素，同时存在 NT-proBNP 水平升高，那么心血管事件的预防效果会受到一定影响，特别是针对 SCD 发生的预防。

尽管目前的研究还没有直接在临床应用，但在更广泛人群研究中指出了一个新的 SCD 预测因子是受鼓舞的，因为这些研究能够为 SCD 的潜在生物学机制提供新的视野，可以指出可能路径作为干预目标。为了最终提高对 SCD 风险的预测，我们可能需要结合不同的危险预测指标，在发生了足够的 SCD 终点事件的更广泛人群中进行前瞻性研究，从而寻找更有效的途径去预防危险因素。Patton 等的研究已经向这个目标迈出了重要一步。

参考文献

- [1] Traven ND, Kuller LH, Ives DG, et al. Coronary heart disease mortality and sudden death: trends and patterns in 35-to 44-year-old white males, 1970—1990. *Am J Epidemiol*, 1995, 142: 45-52.
- [2] Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2004, 351: 637-646.
- [3] Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 1161-1166.
- [4] Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 141B-149B.
- [5] Albert CM, Chae CU, Grodstein F, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*, 2003, 107: 2096-2101.
- [6] Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation*, 2000, 102: 3074-3079.
- [7] Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 757-763.
- [8] Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, 105: 2392-2397.
- [9] Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart*, 2006, 92: 190-195.
- [10] Blangy H, Sadoul N, Dousset B, et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace*, 2007, 9: 724-729.
- [11] Yu H, Oswald H, Gardiwal A, et al. Comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide versus electrophysiologic study for predicting future outcomes in patients with an implantable cardioverter defibrillator after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007, 100: 635-639.
- [12] Korngold EC, Januzzi JL Jr, Gantzer ML, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circulation*, 2009, 119: 2868-2876.
- [13] Patton KK, Sotoodehnia N, DeFilippi CR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 228-233.
- [14] Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM. Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation*, 1990, 81: 1094-1105.
- [15] Franz MR, Cima R, Wang D, et al. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation*, 1992, 86: 968-978.
- [16] Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res*, 2002, 91: 1127-1134.
- [17] Fishman GI, Chugh S, DiMarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart

- Rhythm Society workshop. *Circulation*, 2010, 122: 2335-2348.
- [18] Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 1019-1026.
- [19] Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol*, 2005, 162: 975-982.
- [20] deFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 441-450.

埋藏式自动复律除颤器及心脏再同步化治疗在左室致密化不全患者中的应用

Implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular noncompaction

Richard Kobza, MD, Jan Steffel, MD, Paul Erne, MD, Andreas W. Schoenenberger, MD, David Hürlimann, MD, Thomas F. Lüscher, MD, Rolf Jenni, MD, MSEE, Firat Duru, MD (Heart Rhythm, 2010, 7: 1545-1549)

王 辉 陈太波 译 (北京协和医院心内科 100730)

背景: 左室致密化不全 (LVNC) 患者发生致命性室性心律失常的风险显著升高。目前仅有小规模病例研究报道过关于该类患者植入埋藏式自动复律除颤器 (ICD) 的临床获益情况。因此本次研究的目的是在更大规模的左室致密化不全人群中分析植入 ICD 后的临床转归。

研究方法: 入选 30 例植入 ICD 的左室致密化不全患者 (平均年龄 48 岁 $\pm$ 14 岁), 其中 18 例患者为一级预防, 12 例为二级预防。平均随访时间为 (40 $\pm$ 34) 个月。

结果: 随访期间, 11 例患者 (37%) 发生了正确的 ICD 治疗, 其中 3 例抗心动过速起搏治疗, 4 例电击除颤治疗, 其他 4 例采用了上述两种治疗。在这 11 例患者中, 5

例患者植入 ICD 作为二级预防, 另外 6 例植入 ICD 作为一级预防。6 例植入双心室 ICD 的患者, 纽约心功能分级 (NYHA) 由 2.5 $\pm$ 0.5 降至 1.6 $\pm$ 0.8。

结论: 作为目前样本量最大的左室致密化不全人群的队列研究, 我们发现, ICD 对于该人群心脏性猝死的一级或二级预防均有效果。然而, 植入 ICD 后发生正确 ICD 治疗的临床预测因子尚不明确。心脏再同步化治疗 (CRT) 可改善左室致密化不全患者的纽约心功能分级, 可用于左室射血分数 $\leq$ 35% 且存在心室收缩不同步的患者。

关键词: 左室致密化不全 心肌病 埋藏式自动复律除颤器 心脏再同步化治疗 室性心律失常

前 言

左室致密化不全是一种原发遗传性心肌病, 具有较为特异的形态学特点, 即心肌分为两层, 外层为较薄的致密化层, 内层为显著增厚的致密化不全层^[1-8]。左室致密化不全患者常出现心力衰竭、血栓栓塞事件、心律失常及心脏性猝死等临床表现^[9-13]。文献报道, 在左室致密化不全的成人患者中, 室性心律失常的发生率为 47%, 心脏性猝死的发生率可达 18%^[6,11,12,14,15]。然而左室致密化不全患者行电生理检查时, 很少可诱发出持续性单形性室性心动过速 (室速)^[16]。且左室致密化不全的患者并没有特异的心电图表现可提示恶性室性心律失常的发生^[17]。

鉴于左室致密化不全患者存在发生恶性心律失常的固有风险, 可考虑植入 ICD 预防心脏性猝死的发生^[18]。然而由于左室致密化不全发病率较低, 关于该类患者植入 ICD 的临床转归资料十分有限。目前仅有一项小规模临床试验分析了该组患者植入 ICD 后的转归^[19]。本次研究以左室致密化不全患者为研究对象, 采用相对大规模的队列研究, 旨在探讨植入 ICD 或 ICD 联合 CRT 患者转归的预测因子。

方 法

入选病人

选择瑞士两家医疗中心 (University Hospital Zurich and the Cantonal Hospital Lucerne) 于 1997 年 9 月至 2008 年 12 月收治的左室致密化不全患者共 30 例, 均行 ICD 植入术。

左室致密化不全的诊断参照已往发表的超声心动图诊断标准^[5,6,8,20], 具体如下:

1. 心肌分为两层, 外层为较薄的致密层 (心外膜层), 内层为显著增厚的肌小梁和较深的小梁间隙构成的致密化不全层 (心内膜层), 收缩末期致密化不全层/致密化层 >2 。
2. 心肌异常主要为节段性分布 [即致密化不全的心肌主要分布于心尖部及心室侧壁及下壁中部 ($>80\%$)]。
3. 彩色多普勒超声于肌小梁间可见深陷的与心室腔相通的隐窝 (与心肌窦状隙不同, 肌小梁间隙不与冠状动脉相通)。

上述诊断标准目前被用于排除扩张型心肌病、肥厚型心肌病、瓣膜性心脏病及高血压性心脏病^[21]。参照 Stanton 等的研究^[15], 所有患者的超声心动图结果均由两位有经验的超声心动图检查者重新复核, 该检查者事