

综述

心律失常事件节律特征的临床意义

孙源君综述, 夏云龙审校

摘要 心律失常事件的节律特征可反映“律”的变化, 心房颤动除单纯的心率变化外, 通过数学方法可衍生出反映变异性、无序性及昼夜节律性的指标, 在指导治疗及评估预后方面具有独到的优势。室性心律失常中除早搏频率变异性指标对评估预后具指导意义外, 恶性室性心律失常昼夜和季节分布特点也反映了自主神经及外界环境因素对疾病的影响。

关键词 综述; 心律失常; 昼夜节律

目前, 关于心律节律性相关的研究大多关注窦性心律下心室率的变化, 而对异位心律本身却并无太多研究。近期越来越多研究发现, 心律失常事件本身的节律特点同样具有重要临床价值, 并且一定程度上更能反映心律失常的内在特征。心律失常事件周期的震荡及分布可体现心律失常电学病灶的内在特性, 通过对心律失常事件节律性的研究可能更利于评估疾病状态, 掌握心律失常的个体化差异, 从而对治疗及预后评估提供更加精准的指导。以下, 笔者将就常见心律失常事件节律性的相关指标及临床意义进行综述。

1 持续性心房颤动节律指标及临床意义

持续性心房颤动(房颤)患者虽同为房颤心律, 心室应答率却存在明显波动性, 个体差异明显。心室应答——心率的节律变化反映了房室结传导功能的生理特性。Hayano 等^[1]通过 RR 间期的散点图呈现出了房颤状态下房室传导功能的昼夜节律, 结果显示房室结传导功能节律在心衰(心衰)患者中呈衰减状态。另外, 也有研究发现房室结传导功能的节律性是慢性房颤患者心源性死亡的独立预测因素^[2]。

反映房颤心率节律特点的指标包括心率的变异性和无序性两方面参数, 通常利用 24 h 内每 20 min 的非重叠时段(即以 20 min 为单位, 共计 72 个时段)内的心率特性计算分析得出。变异性可反映心率的离散程度, 而无序性则指心率波动的不可预测程度, 二者属于房颤心率变化特点的互补性参数^[3]。另外, 节律特点还包括房颤心率的昼夜节律, 昼夜节律分析不仅包括单纯心率快慢的昼夜节律, 还可对变异性及无序性参数本身进行昼夜节律分析, 实现心率节律特点的深入剖析。

1.1 变异性指标

持续性房颤的心率变异性指标同窦性心律下心率变异性相似, 常包括 RR 间期标准差、RR 间期之差的均方根值以及相邻 RR 间期之差 >10 ms (PNN10)、20 ms (PNN20)、30 ms (PNN30)、50 ms (PNN50)、80 ms (PNN80) 的个数占总心搏个数的百分比。有学者对持续性房颤患者随访 2 年, 发现存活者 PNN10、PNN20、PNN30 均低于死亡患者, 且

PNN20<87% 是死亡的独立预测因素^[4]。

1.2 无序性指标

房颤心率的无序性分析可通过 RR 间期的近似熵 (ApEn) 和样本熵 (SampEn) 进行评估。ApEn 是一种量化时间序列复杂性的方法, 表示了新模式(不同的 RR 间期)产生的概率, 概率越大则序列越复杂、越趋向随机状态; 而 ApEn 越小则表明心率越趋近于规律性、周期性^[5]。SampEn 则是 ApEn 计算过程中不计算自身匹配统计量的结果^[6]。

变异性和无序性均反应了自主神经对房室结的调控特点, 而无序性指标似乎更加准确, Cygankiewicz 等^[7]对 155 例伴轻中度心力衰竭(心衰)的持续性房颤患者随访 2 年, 比较其变异性参数和无序性参数, 发现无序性参数能更准确的预测患者预后, 结果显示 ApEn ≤ 1.68 者的死亡率远高于其他患者 (40% vs 12%, $P<0.001$), ApEn ≤ 1.68 是房颤伴轻中度心衰患者发生全因死亡、心源性猝死及心衰相关死亡的独立预测因素, 而变异性参数却不能良好的预测上述结局。

1.3 昼夜节律指标

房颤的昼夜节律分析不仅包括对单纯心率快慢的分析, 同样包含了对上述变异性及无序性参数的昼夜节律分析。通常利用余弦分析法评估心率各指标的昼夜节律性, 余弦分析包括中值(所有数据的平均数, 相当于中线)、振幅(曲线震荡高于或低于中线的程度)、峰值位相时(节律达到顶峰的时间点)和角频率 ($15^\circ/\text{h}$, 用于计算坐标的位置)^[3]。固定周期内对曲线进行显著性检验, 若 $P<0.05$ 则波动具有昼夜节律性, 反之则无节律性。

Corino 等^[3]发现, 多数持续性房颤患者的心率快慢及心率的变异性参数存在昼夜节律性, 而无序性参数的昼夜节律仅见于少数患者。心率及变异性参数的昼夜节律性反映了自主神经对房室结仍存在调控作用, 预后相对较好, 而无序性参数具有昼夜节律性则表明其心率无序性程度较小, 预后相对较差^[8]。既往已有报道变异性和无序性减小是房颤伴心肌梗死后左心室功能下降或轻、中度心衰患者全因死亡率升高的危险因素^[4, 7]。对持续性房颤尤其是永久性房颤的患者, β

作者单位: 116011 辽宁省大连市, 大连医科大学附属第一医院 心内科

作者简介: 孙源君 住院医师 硕士 主要研究方向为心电生理与心脏起搏 Email: yuanjunsun@126.com 通讯作者: 夏云龙 Email: yunlong_xia@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0613-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.022

受体阻滞剂和钙离子通道拮抗剂是控制心室率的常用药物, RATAF 研究比较了 4 种心率控制药物(美托洛尔、卡维地洛、地尔硫革和维拉帕米)对持续性房颤患者心率和心律失常相关症状的干预效果,结果显示钙离子通道拮抗剂在减少心律失常相关症状方面优于 β 受体阻滞剂^[9],但之后有学者对 RATAF 数据进一步分析发现, β 受体阻滞剂和钙离子通道拮抗剂在影响房室结传导功能方面存在差异,虽然二者都可减慢心率、增加心率变异性,但 β 受体阻滞剂却可增加心率的无序性,表明就控制心室率方面, β 受体阻滞剂可能有利于持续性房颤患者的长期预后^[10]。

2 室性心律失常事件节律指标及临床意义

2.1 室性早搏负荷频率变异性

频发室性早搏(室早)可引起可逆性心肌病^[11],但二者却并非一定互为因果,不同类型室早的预后存在较大差异,目前认为参与室早相关性心肌病因素包括:室早负荷^[12]、间位室早^[13]、心悸症状^[14]、QRS 宽度^[15]、心外膜起源室早^[15]等。但近期研究发现,室早频率变异性即室早负荷的时间分布与其对心功能的影响具有显著相关性。

Bas 等^[16]对 107 例接受导管消融治疗的频发室早患者进行研究观察,用室早的频率变异性(CoV)代表室早的时相分布情况,记录每小时或每个时间段(时间:0:00~6:00, 6:00~12:00, 12:00~18:00, 18:00~0:00)的室早个数,计算室早分布的标准差, $\text{CoV} = \text{标准差} / \text{每小时或每个事件段的平均室早数}$,定义室早相关性心肌病为导管消融 3~6 个月后左心室射血分数恢复正常或者升高 15%。结果显示,室早相关性心肌病患者具有更低的频率分布变异性、更高的室早负荷、更多的间位室早个数及无症状表现率,多因素分析发现室早频率变异性低(即室早频率分布在一日内相对均匀)是室早相关性心肌病的独立预测因素。

2.2 恶性室性心律失常的昼夜和季节节律特点

研究发现,部分恶性室性心律失常的发生同样存在时间不均匀分布的特点,但关于恶性室性心律失常的指标相对简单,即收集事件发作时间,分时间段比较。Maron 等^[17]对植入埋藏式心脏转复除颤器(ICD)的 63 例肥厚型心肌病患者进行研究,分析其发生恶性心律失常事件——室性心动过速(室速)/心室颤动(室颤)的时间,发现室速/室颤的发作时间并非“随机”,而是凌晨后少发,多数集中于午后及前半夜,发作高峰在 14:00~16:00,但具体机制还未明确。但这此研究前(无 ICD 时代)也有学者对肥厚型心肌病的心源性猝死事件发生时间分析总结,显示猝死高峰位于 7:00~13:00,并认为可能与交感神经活性的增加和体内儿茶酚胺激增相关^[18]。

部分恶性室性心律失常的发生除 24 h 内存在时间分布差异外,同样具有季节特点。有学者对 233 例植入 ICD 的患者进行随访研究,记录 1 年中每个月发生室速/室颤的次数。结果显示,1 年内共发生 753 次室速/室颤事件,每月发生的次数具有差异性,1 月最多(93 次),11 月次之(83 次),6 月最少(39 次),具有明显的季节差异,即冬季更易发生恶性室性心律失常,而且更重要的是研究中原发病的种类并未影响室速/室颤发生的季节分布^[19]。该研究来自柏林,虽然冬夏平均气温相差 18℃,但并不能将此季节差异单纯归因于温度,其他相关因素如:饮食的改变、血压变化、昼夜时间

差异等都可能参与其中,因此该研究只发现此表象现象,其原因还待进一步探究。又如,Chung 等^[20]在 1998 年~2012 年对 88 例致心律失常性右室心肌病患者进行随访,共发生 106 恶性室性心律失常事件,春、夏、秋、冬季分别占 22.6%、41.5%、16.0%、19.8%,夏季为季节高峰,且多因素分析显示夏季高温和湿度变异大与发生恶性心律失常事件相关,表明了外在环境致心律失常因素对该节律特点的影响,但去除该环境因素是否可改善预后还需进一步研究。

另外,有些疾病的恶性室性心律失常发生可同时具有昼夜和季节节律特点。Kim 等^[21]对 14 例早期复极综合征患者和 53 例 Brugada 综合征患者分别随访(6.4 ± 3.6)年和(5.0 ± 3.3)年,两组患者分别发生 5 例(14%)和 10 例(19%)室速/室颤,且均多于夜间发作;Brugada 综合征室速/室颤的发生无季节节律,但该研究中早期复极综合征组室速/室颤的发生除昼夜节律特点外,还集中于春夏两季。

目前关于恶性室性心律失常事件节律特点的探索只局限于散在的小样本研究,且不同类型疾病可能具有其特异性的节律特点,并无定论。昼夜节律特点可能与自主神经张力的变化相关,既往研究发现,无器质性心脏病者发生室颤前常伴迷走神经张力升高,而器质性心脏病者多为交感神经张力升高^[22, 23],这对治疗可能有一定指导意义。

3 结语

心律失常事件的节律性是多因素共同作用结果的表现,除自主神经张力等自身因素外,外界环境可能也参与其中,在评估患者预后及指导治疗方面可能具有其独特的优势。目前关于心律失常事件节律特点的相关研究多局限于单中心小样本,且研究结果多体现于“表面”,其本质原因还有待进一步探索研究。

参考文献

- [1] Hayano J, Sakata S, Okada A, et al. Circadian rhythms of atrioventricular conduction properties in chronic atrial fibrillation with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 158-166.
- [2] Hayano J, Ishihara S, Fukuta H, et al. Circadian rhythm of atrioventricular conduction predicts long-term survival in patients with chronic atrial fibrillation. *Chronobiol Int*, 2002, 19: 633-648.
- [3] Corino VD, Platonov PG, Enger S, et al. Circadian variation of variability and irregularity of heart rate in patients with permanent atrial fibrillation: Relation to symptoms and rate-control drugs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309: H2152-2157.
- [4] Platonov PG, Cygankiewicz I, Corino V, et al. Reduced short-term variability of RR intervals is associated with increased mortality in MADIT-II patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2010, 31(Suppl 1): 719.
- [5] Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos Woodbury N*, 1995, 5: 110-117.
- [6] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*, 2000, 278: H2039-H2049.
- [7] Cygankiewicz I, Corino V, Vazquez R, et al. Reduced irregularity of ventricular response during atrial fibrillation and long-term outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 1071-1075.
- [8] Yamada A, Hayano J, Sakata S, et al. Reduced ventricular response irregularity is associated with increased mortality in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102: 300-306.

- [9] Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2013, 111: 225–230.
- [10] Corino VDA, Ulimoen SR, Enger S, et al. Rate-control drugs affect variability and irregularity measures of RR intervals in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26: 137–141.
- [11] 洪浪, 王洪, 陈章强, 等. 射频消融治疗心动过速型心肌病疗效分析. *中国循环杂志*, 2010, 25: 117–119.
- [12] Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm*, 2010, 7: 865–869.
- [13] Olgun H, Yokokawa M, Baman T, et al. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 1046–1049.
- [14] Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 92–95.
- [15] Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2012, 9: 1460–1464.
- [16] Bas HD, Baser K, Hoyt J, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart Rhythm*, 2016, 13: 98–102.
- [17] Maron BJ, Semsarian C, Shen WK, et al. Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 599–602.
- [18] Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, et al. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 1405–1409.
- [19] Müller D, Lampe F, Wegscheider K, et al. Annual distribution of ventricular tachycardias and ventricular fibrillation. *Am Heart J*, 2003, 146: 1061–1065.
- [20] Chung FP, Li HR, Chong E, et al. Seasonal variation in the frequency of sudden cardiac death and ventricular tachyarrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the effect of meteorological factors. *Heart Rhythm*, 2013, 10: 1859–1866.
- [21] Kim SH, Nam GB, Baek S, et al. Circadian and seasonal variations of ventricular tachyarrhythmias in patients with early repolarization syndrome and Brugada syndrome: analysis of patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23: 757–763.
- [22] Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997, 95: 2277–2285.
- [23] Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, et al. Summer–winter differences in 24h variability of heart rate. *J Cardiovasc Risk*, 2000, 7: 141–146.

(收稿日期: 2016-01-18)

(编辑: 常文静)

综述

外泌体基本生物学特性及其治疗心肌梗死的研究进展

李玲综述, 石蓓审校

摘要 心肌梗死是所有心血管疾病死亡的首要原因。心肌梗死后受损心肌启动修复及心室重构的分子机制显示心肌细胞所分泌的可溶性因子在细胞局部交流及远程信息交换中发挥重要作用。目前, 大量研究证实, 以外泌体为主的细胞外囊泡因其运载的细胞特异性蛋白、脂质体及遗传物质在细胞及组织交流过程中扮演重要角色。本文将针对外泌体基本生物学特性的研究进行综述, 并评价不同来源的外泌体治疗心肌梗死的潜能。

关键词 综述; 外泌体; 心肌梗死

心血管疾病严重危害人类健康, 心肌梗死作为缺血性心脏病的典型代表, 仍然是全球致死率最高的疾病。在美国, 每年有二千万人死于心血管疾病, 其中, 有 150 万罹患心肌梗死^[1]。2001 年 Anversa 课题组首先报道骨髓干细胞可以向心肌细胞分化, 随即掀起干细胞向心肌细胞分化研究的浪潮, 经过十余年的研究探索, 多种干细胞如胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)、诱导多能干细胞 (induced pluripotent

stem cells, iPSCs)、内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs)、心脏祖细胞 (cardiac progenitor cells, CPC) 及间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 等已经被证明具有向心肌细胞及内皮细胞分化的潜能。然而, 在心肌梗死后缺血缺氧的微环境下, 干细胞介导治疗心肌梗死所面临的移植存活率低及归巢量少^[2]等问题促使我们寻找新的替代方法。新近发现的外泌体 (exosomes) 是一种存在于细胞培养液中, 由

基金项目: 国家自然科学基金 (81560041)

作者单位: 563003 贵州省遵义市, 遵义医学院附属医院 心血管内科

作者简介: 李玲 硕士研究生 研究方向为冠心病介入治疗 Email: 1658543307@qq.com 通讯作者: 石蓓 Email: shibei2147@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0615-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.023