

室性早搏患病分布、病因和预后的研究现状

李文钰

北京大学第三医院北方院区, 中国·北京 102488

【摘要】普通人群中室性早搏(室早)的预后存在一定的争议。过去认为室早大部分是良性的,近年来一些新的研究再次对室早与心脏功能以及远期预后间的关系进行了分析,有了一些新的进展。本文旨在总结优秀研究成果,对上述问题作出新的分析。同时启发我们进一步开展临床研究,以求能对家开展临床工作有一定帮助。

【关键词】室性早搏; 病因; 发病年龄; 预后

1 室性早搏的流行病学研究

1.1室性早搏(室早)及频发室早的发病/患病率究竟有多高? 性别、年龄与室早发病之间有何关系?

Framingham Heart Study 研究的结果提示:在 2425 名无冠心病诊断的男性中,室早的发病率为 12%(此处室早为一小时大于 30 次或多形室早,成对室早,室速 R-on-T 室早,校正年龄等因素)。在 302 名有冠心病诊断的男性中为 33%。该研究中对应的 3064 名无冠心病女性和 242 名有冠心病女性发病分别为 12% 和 26%^[1]。1994 年,美国心血管健康研究分析了各种心律失常在老年人群中(年龄在 65 周岁及以上的人群)的患病状况。患有各类室性心律失常者人数:女性 114 人,占总人数的百分比 15.6%;男性 183 人,占 28.5%。其中,发生过大于 15 个早搏的室速人数:女性 2 人,占总人数的百分比 0.3%;男性 1 人,占 0.2%。发生过大于 3 个早搏的室速:女性 33 人,占 4.3%;男性 66 人,13%。频发室早:女性 100 人,13.7%;男性 160 人,24.9%。微小室性心律失常(任意室早):女性 554 人,76.0%;男性 570 人,88.7%。按照性别和年龄分别分层,发现男性患病率高于女性并随年龄的增加而增加的趋势^[2]。日本一项平均随访时间为 11.9 年的多中心研究的结果则提示:室早在男性患病率为 1.4%,女性 1.1%。患有室早的男性平均年龄为 60.0 ± 9.3,无室早的男性 54.8 ± 12.0。患有室早的女性平均年龄为 59.2 ± 11.3,无室早的女性 55.1 ± 11.2^[3]。2014 年美国 Jingkun Yang 等的文章中,频发室早的患者约占总研究人群的 1.3%。5091 名参与者中有 66 人室早负荷大于 20%。其中,高负荷室早组患者平均年龄 64 ± 16,对照组 58 ± 2.0^[4]。综上所述,室早是一个较为常见的心律失常疾病,其患病率有随年龄增长而升高的可能。男性较女性更易患病。

1.2 哪些因素可能提示室早的发生

在上述的 1994 年美国心血管健康研究发现在女性中,与室性心律失常关系密切的并非高血压、糖尿病,而是左室舒张末期容积的增加,其次还有颈动脉壁病变、肺容积的减少。女性中利尿剂的应用也是强烈危险因素。在男性中与室性心律失常关系密切的既有流行病(高血压、糖尿病)的患病,亚临床疾病的测量指标,例如:左室射血分数异常、左室舒张末期容积增加、肺容积减少也有较强的相关性。相关性弱一些的有:踝臂指数下降、降压药的应用以及颈动脉壁病变^[5]。

2 室早发病的病理生理学机制

有临床研究认为室性早搏是良性的,但也有人认为频发室早与心脏性猝死相关并可导致继发性心肌病。Wang 等的研究以室早引发心肌病的狗模型来验证了复极时间延长以及左室功能紊乱的机制。室早组与对照组相比,室早组的心肌细胞无论是外向离子通道 Ito 和 IK1 还是内向的 ICaL 通道密度都是降低的。离子通道密度的降低是与其离子通道亚单元的水平降低相伴随的。室早的心肌细胞间, Ito, IK1 和 ICaL 离子通道密度的降低的差异导

致了动作电位形态和时程的差异。室早心肌细胞出现了肌浆网的损伤引起钙通道介导的钙释放减少,且不伴有肌浆网的钙泄露增加和的钙储存减少。这是与双支架蛋白,亲联蛋白-2 的减少,以及 Cav1.2 通道和钙释放通道的丢失相伴随的。因此室性早搏对比正常心搏表现出的动作电位形态和时程的差异是由于心肌细胞 Ito, IK1 和 ICaL 通道的不同程度减少。由于 ICaL 通道减少, Cav1.2 与 RyR2 不能正常结合,心肌细胞兴奋收缩耦联也受到了损伤。由此推断,早搏的心肌细胞离子通道所发生的病理改变引起的心肌细胞兴奋收缩耦联功能的下降是引起心肌收缩力下降、射血分数减低的原因^[6]。

3 室早是有害的吗

室早的预后问题经历了漫长的争论。早期关注室早患者预后的一篇著名文献发表在新英格兰杂志上,作者 Harold L. Kennedy。该研究认为室早人群的长期预后与普通健康人群并没有统计学差异。该研究人群共 73 人,其中有 32% 有高血压。并给予了噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞剂治疗对冠脉异常者进行了 β 受体阻滞剂治疗(普萘洛尔 40mg Q6H)^[7]。但是研究者没有对入组人群的室早发生原因进行深入的排查。而众所周知目前对室速患者的首选药物治疗方案就是 β 受体阻滞剂和胺碘酮。所以研究者对这部分人群的药物降低了他们的室速发作风险,改善了其预后。同时适当地减慢心律有利于增加舒张期对心肌的血供。也可能在一定程度上改善了患者的预后。著名的 Framingham Heart Study 研究基于全人群进行了 4-6 年的队列研究(1992 年发表)。该研究指出在无冠心病的男性人群中偶发或频发室早是全因死亡、心梗及冠心病导致的死亡的危险因素,其中全因死亡风险高达 2.3 倍。但在患冠心病男性人群及无冠心病和有冠心病的女性中均不成立^[8]。随后的 1993 年, Epstein 和 Mason 的随机对照研究均发现,通过药物来降低室早的负荷并不能降低心血管事件发生的风险。^[9,10]也就是说,影响室早患者的预后的可能不是负荷量本身。也有人认为室早对预后的影响存在着性别差异。例如: MRFIT 以及瑞典研究均认为普通人群中患有频发室早的男性相比对照组男性预后要差,而女性则没有影响^[9,10]。日本的 Jichi Medical school Cohort study 的研究结果也十分有趣。该研究为健康人群研究,平均随访时间为 11.9 年,在没有器质性心脏病的男性中,室早是心血管死亡的预测因素。而在女性中则不然^[11]。2013 年 Feven Atakltke 的一篇 meta 分析在综述了多篇文章的数据后得出结论:频发的室性早搏会增加心源性死亡包括心源性猝死的风险。其中,患有频发室早的人群发生心源性猝死的概率是对照组的 2.64-3.60 倍。而总的危险性死亡风险是对照组的 2.07 倍左右^[11]。2015 年 Duke 研究发现室早负荷大于 0.7% 的人群,随访 15 年心衰的发病率高达 90% 以上^[12]。Frank Bogun 则应用消融治疗前后自身对照以及不予治疗的对照组的对比说明了其观点:频发、特发室早可能只是一种心肌疾病的表象,并认为这种心肌病可能被成功实施消融术减

低室早负荷所逆转^[13]。2014年美国加利福尼亚和旧金山大学发表了他们随访8年的研究结果(Jingkun Yang等),频发室早(频率>20%)的患者发生心衰的概率是普通人的3倍以上,并且其一级血缘关系的亲属发生猝死的风险是普通人的10倍以上^[14]。基于以上研究,我们发现早期的权威研究多认为其不影响长期预后,但由于没有对药物治疗的正面效果进行统计剔除可能存在偏差。之后的研究,由于受入组的人群的室早负荷不同,其它方面的健康状况不同,以及实验方法,对受试者采取措施不同所得结论也存在一定的差异。

既然室早可能会对患者的预后产生影响,那么室早负荷与预后之间有什么关系呢?2015年Duke研究用Holter评估了1139人(排除了射血分数下降及心衰的患者)的室早负荷,并按照四分位数间距分组。经过了超过13年的随访,发现最高负荷组(0.123%~17.7%)发生心衰和死亡的风险较最低负荷组(0%~0.002%)分别升高了48%和31%。室早负荷大于0.7%的人群随访15年心衰的发病率高达90%以上^[12]。综合以上几篇文章来看,室早负荷越高对患者的不良预后(主要指心衰和心脏性死亡)越有提示意义。

4 室早的干预措施

如果高负荷的室早会提示不良的预后,那么降低室早的负荷就能逆转这一趋势吗?Epstein和Mason的随机对照研究均发现,通过药物来降低室早的负荷并不能降低心血管事件发生的风险^[7,8]。有研究显示在患有室性心律失常的人群中,老年人群的合并症更多,长期预后也更差,药物副作用也更多更明显。美国一项研究观察了I类抗心律失常药物治疗老年人(中位年龄为82岁)室性心律失常(室早和非持续性室速)的疗效及预后。发现:尽管治疗组186人中有90%的人室性早搏和室速的负荷有明显的下降,但是与对照组比起来全因死亡率并没有下降^[14]。另外几项类似的研究也得出了相似的结论^[7,15-18]。因此,老年患者仅从预后考虑并不需要抗心律失常药物治疗。而另一项研究射频消融手术的研究则认为该手术可能是一种有效的方法。术前射血分数异常且手术成功的患者有82%在术后6个月内恢复了正常的射血分数。在手术无效和对照组中,射血分数在随访过程中出现了继续的下降^[13]。但这一研究样本较小,仅60人,且年龄较低(消融组中位年龄为42岁,对照组为47岁)。因此并不能单纯通过几项研究的对比来认定一种治疗方案拥有绝对优势。基于以上研究,我们认为对于中年室早负荷高且合并心衰的患者,射频消融是有可能改善患者心功能的。考虑到手术成功率及对生活质量的改善,应该建议患者行射频消融手术治疗。但是对于高龄无手术意愿的患者,如果症状不明显并不必强求药物治疗降低室早负荷。

5 展望

以上内容均为对国外普通人群中室早研究的总结。在国内普通人群中,室早的发病规律和长期预后还有待研究。明确室早在我国人群中的罹患情况,罹患的危险因素,及其对预后的影响,对普通人群的预防保健工作将产生积极的意义。

参考文献:

[1]Bikkina, M., M.G. Larson, and D. Levy, Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 1992. 117(12): p. 990-6.
[2]Manolio, T.A., et al., Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocar-

diography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 23(4): p. 916-25.

[3]Hirose, H., et al., Cardiac mortality of premature ventricular complexes in healthy people in Japan. *J Cardiol*, 2010. 56(1): p. 23-6.

[4]Yang, J., et al., Characteristics of unselected high-burden premature ventricular contraction patients. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014. 37(12): p. 1671-80.

[5]Wang, Y., et al., Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2014. 11(11): p. 2064-72.

[6]Kennedy, H.L., et al., Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med*, 1985. 312(4): p. 193-7.

[7]Epstein, A.E., et al., Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *JAMA*, 1993. 270(20): p. 2451-5.

[8]Mason, J.W., A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. N Engl J Med*, 1993. 329(7): p. 445-51.

[9]Abdalla, I.S., et al., Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men. *Am J Cardiol*, 1987. 60(13): p. 1036-42.

[10]Hedblad, B., et al., Survival and incidence of myocardial infarction in men with ambulatory ECG-detected frequent and complex ventricular arrhythmias. 10 year follow-up of the 'Men born 1914' study in Malmo, Sweden. *Eur Heart J*, 1997. 18(11): p. 1787-95.

[11]Ataklte, F., et al., Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol*, 2013. 112(8): p. 1263-70.

[12]Dukes, J.W., et al., Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(2): p. 101-9.

[13]Bogun, F., et al., Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm*, 2007. 4(7): p. 863-7.

[14]Aronow, W.S., et al., Effect of quinidine or procainamide versus no antiarrhythmic drug on sudden cardiac death, total cardiac death, and total death in elderly patients with heart disease and complex ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1990. 66(4): p. 423-8.

[15]Hallstrom, A.P., et al., An antiarrhythmic drug experience in 941 patients resuscitated from an initial cardiac arrest between 1970 and 1985. *Am J Cardiol*, 1991. 68(10): p. 1025-31.

[16]Morganroth, J. and J.E. Goin, Quinidine-related mortality in the short-to-medium-term treatment of ventricular arrhythmias. A meta-analysis. *Circulation*, 1991. 84(5): p. 1977-83.

[17]Torp-Pedersen, C., et al., Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(12): p. 857-65.

[18]Waldo, A.L., et al., Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol. Lancet*, 1996. 348(9019): p. 7-12.