

窦性心率震荡与射血分数保留的心力衰竭患者预后的相关性研究

黎叶飞, 钱烨晟, 郑扣龙, 盛臻强, 卢辉和
(南通大学第二附属医院 心血管内科, 江苏 南通, 226001)

摘要: **目的** 探讨窦性心率震荡(HRT)现象与射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者预后的相关性。**方法** 选取291例HFpEF患者作为研究对象(2年随访期间失访11例,最终纳入280例),根据动态心电图检查结果计算震荡初始(TO)和震荡斜率(TS),并根据是否存在HRT现象将患者分为对照组和观察组。比较2组患者一般资料,并比较2组患者随访期间胸痛、心功能不全、心房颤动、非持续性室性心动过速等心血管不良事件以及再住院、死亡等事件的发生情况。**结果** 2组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。280例患者中,TO异常($TO \geq 0$)者117例(占41.79%),TS异常($TS \leq 2.5$ ms/RR间期)者25例(占8.93%),TO与TS均异常者13例(占4.64%),TO异常者占比高于TS异常者占比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间,2组患者均未出现死亡事件,观察组胸痛、心房颤动、心功能不全、非持续性室性心动过速发生率和再住院率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示,HRT现象与心血管不良事件和再住院情况均呈负相关($P < 0.05$)。**结论** HRT现象与HFpEF患者预后相关,HRT现象减弱或消失对HFpEF患者心血管不良事件发生具有一定预测价值。

关键词: 窦性心率震荡;射血分数保留的心力衰竭;动态心电图;心血管不良事件;预后

中图分类号: R 541.6; R 540.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2022)24-107-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20222255

Correlation between heart rate turbulence and the prognosis in heart failure patients with preserved ejection fraction

LI Yefei, QIAN Yesheng, ZHENG Koulong, SHENG Zhenqiang, LU Huihe

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between heart rate turbulence(HRT) and the prognosis in heart failure patients with preserved ejection fraction(HFpEF). **Methods** A total of 291 patients with HFpEF were selected as study objects(during 2-year follow-up, 11 cases were lost and 280 cases were included). The turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS) from the results of the holter electrocardiogram were calculated. According to the presence or absence of HRT, the patients were divided into observation group and control group, and the general information were compared. The occurrence of adverse cardiovascular events, such as chest pain, cardiac insufficiency, atrial fibrillation, and non-persistent ventricular tachycardia as well as re-hospitalization and death were compared between the two groups during follow-up. **Results** There was no significant difference between the two groups in general information ($P > 0.05$). There were 117(41.79%) patients with abnormal TO ($TO \geq 0$) and 25 patients (8.93%) with TS abnormality ($TS \leq 2.5$ ms/RR interval), while 13 patients with both abnormality of TO and TS. The ratio of abnormality of TO was higher than that of TS ($P < 0.05$). No death occurred during the follow-up period in the two groups, and the incidences of cardiovascular events such as chest pain, atrial fibrillation, cardiac insufficiency, non-sustained ventricular tachycardia and the rate of rehospitalization in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that HRT was negatively correlated with cardiovascular adverse events and re-hospitalization ($P < 0.05$). **Conclusion** HRT phenomenon

is correlated with the prognosis of HFpEF patients, and the reduction or disappearance of HRT phenomenon has certain predictive value for the occurrence of cardiovascular adverse events in HFpEF patients.

Key words: heart rate turbulence; heart failure with preserved ejection fraction; dynamic electrocardiogram; cardiovascular adverse events; prognosis

心力衰竭是指多种原因导致心脏结构和/或功能异常改变,使得心室收缩或舒张功能发生障碍,心脏射血量不能满足机体组织的需要,进而出现一系列临床表现,其是所有心血管系统疾病的共同归宿,具有高发病率和高致死率的特点^[1]。相关研究^[2-3]表明,慢性心力衰竭与心脏静息心率、尿酸、脑钠肽和左室射血分数(LVEF)等因素有关。随着对心力衰竭认识的逐渐深入,欧洲心脏病学会(ESC)率先提出了“射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)”概念, HFpEF以舒张期心力衰竭为主,是指由心室顺应性下降、心室充盈量不足引发心室射血功能下降,但其射血分数正常或轻度下降的临床综合征^[4]。HFpEF患者会持续耗费大量医疗资源,且生活质量低下,2年病死率超过14%^[5]。窦性心率震荡(HRT)是一种心电现象,是指1次心室提前除极后出现窦性节律先加速后减速的现象^[6]。既往研究^[7]表明, HRT现象可用于心肌梗死后高危猝死风险人群的识别。作为一种无创预后预测指标, HRT现象已被越来越广泛地应用于临床,但将HRT现象应用于HFpEF患者预后评估的研究极少见。本研究对HFpEF患者通过动态心电图检查测定震荡初始(TO)和震荡斜率(TS)指标,并随访2年,以期探讨HRT现象能否用于HFpEF患者的预后判断。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年6月—2019年6月于南通大学第二附属医院住院的291例HFpEF患者作为研究对象(失访11例,最终纳入280例),患者均存在不同程度胸闷、气促、水肿、乏力或活动耐量下降等心功能不全表现。抽取患者住院次日晨空腹静脉血检测N-末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平,并根据动态心电图检查结果,计算TO及TS,判断是否存在HRT现象,并据此将患者分为对照组与观察组。观察组患者HRT现象减弱或消失($TO \geq 0$ 和/或 $TS \leq 2.5$ ms/RR间期),共129例;对照组患者存在HRT现象($TO < 0$ 且 $TS > 2.5$ ms/RR间

期),共151例。2组患者出院后2年内定期接受门诊随访,复查心电图、动态心电图,评估胸痛、心功能不全、心房颤动、非持续性室性心动过速等心血管不良事件发生情况以及死亡、再住院发生情况。纳入标准:① NT-proBNP > 125 pg/mL者;② 超声心动图提示存在左室壁肥厚和/或左房扩张或心脏舒张功能减退等,同时LVEF $\geq 50\%$ 者;③ 结合心功能不全临床表现及纳入标准①+②项,积分 ≥ 5 分者;④ 动态心电图检查提示存在1个以上室性早搏者;⑤ 室性早搏前有 ≥ 3 个窦性心搏,室性早搏后有 ≥ 20 个连续的窦性心搏者;⑥ 动态心电图检查提示窦性主导节律者;⑦ 对研究知情同意者。排除标准:① 合并肝疾病、肾疾病、呼吸系统疾病及甲状腺功能障碍等疾病者;② 其他器质性心脏病患者;③ 动态心电图检查提示全程异位心律者;④ 近3个月内服用过抗心律失常药物者;⑤ 存在精神疾病及不愿合作者。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图检查:所有HFpEF患者超声心动图相关参数通过Philips IE33超声仪获取,超声心动图检查由至少2名心脏超声影像专业专家实施,结果如有异议需经另1名专家复核。HFpEF诊断具体参数与指标见表1,主要指标计2分,次要指标计1分,同一参数内的主要指标和次要指标不叠加计算分数,最多分别计算2分或1分。结合临床表现及纳入标准①+②项,采用积分法诊断HFpEF,积分 ≥ 5 分方可诊断HFpEF^[8]。

1.2.2 动态心电图检查:通过Holter监护系统(深圳博英,版本号1.0.5.190 911PT)记录HFpEF患者24h连续心电图。符合纳入条件③+④+⑤项者,分别获取TO和TS^[9]。TO根据公式计算而得,即 $TO = [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-1} + RR_{-2})] / (RR_{-1} + RR_{-2})$ 。另以RR间期的序号为横坐标、RR间期值为纵坐标绘制二维坐标图,描述室性早搏后连续20个窦性心搏的RR间期值分布情况,再取任意5个连续序号的RR间期值绘制其回归线,获取回归斜率,其中最大的正向

斜率即为 TS。HRT 现象减弱或消失,即 $TO \geq 0$ 和/或 $TS \leq 2.5$ ms/RR 间期,纳入观察组;HRT

现象存在,即 $TO < 0$ 且 $TS > 2.5$ ms/RR 间期,纳入对照组。

表 1 HFpEF 诊断参数表

指标	功能学参数	形态学参数	生物标记物(窦律)	生物标记物(房颤)
主要指标	间隔部 $e' < 7$ cm/s 或侧壁 $e' < 10$ cm/s 或平均 $E/e' \geq 15$ 或三尖瓣反流速度 > 2.8 m/s	LAVI > 34 mL/m ² 或男性 LVMI ≥ 149 g/m ² (女性 LVMI ≥ 122 g/m ²)及 RWT > 0.42	NT-proBNP > 220 pg/mL 或 BNP > 80 pg/mL	NT-proBNP > 660 pg/mL 或 BNP > 240 pg/mL
次要指标	平均 E/e' 为 9~14 或左室纵向收缩应变 $< 16\%$	LAVI 29~34 mL/m ² 或男性 LVMI > 115 g/m ² (女性 LVMI > 95 g/m ²)或 RWT > 0.42 或左室壁厚度 ≥ 12 mm	NT-proBNP 为 125~220 pg/mL 或 BNP 为 35~80 pg/mL	NT-proBNP 为 365~660 pg/mL 或 BNP 为 105~240 pg/mL
主要指标计 2 分		积分 ≥ 5 分, 诊断 HFpEF		
次要指标计 1 分		积分 2~4 分, 诊断存在不确定性, 建议进一步评估; ≤ 1 分, 不太可能诊断为 HFpEF		

e' : 舒张早期二尖瓣环速度; E: 舒张早期二尖瓣最大血流速度; LAVI: 左房容积指数; LVMI: 左室质量指数; RWT: 相对壁厚; NT-proBNP: N-末端脑利钠肽前体; BNP: 脑钠肽。

1.2.3 不良事件随访: 患者如有不适症状, 应随时至心内科专科门诊评估, 如无不适症状, 则每 6 个月至少复诊 1 次。① 结合临床表现及 NT-proBNP 检测结果评估是否存在心功能不全, 美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 II 级以上即判断为心功能不全; ② 如有胸痛症状, 结合心电图和肌钙蛋白 I 检测结果评估是否为心源性胸痛; ③ 以心电图及动态心电图评判有无新发心房颤动、非持续性室性心动过速; ④ 患者每次住院均予记录, 计入总住院次数; ⑤ 如发生患者死亡情况, 记录并载明死亡原因。

1.2.4 血液标本检测: 留取所有患者入院次日清晨空腹静脉血标本, 送本院中心实验室进行 NT-proBNP 检测, 操作过程参照相关检测试剂盒标

准规范实施。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 22.0 统计学软件分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 比较采用独立样本 t 检验, 计数资料以 $[n(\%)]$ 描述, 比较采用方差分析。变量之间的相关性验证采用 Spearman 相关分析法。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

2 组患者年龄、性别、合并症、使用药物、NT-proBNP 等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 2。

表 2 2 组患者一般资料比较 $(\bar{x} \pm s) [n(\%)]$

指标	分类	对照组 ($n = 151$)	观察组 ($n = 129$)	t/F	P
性别	男	94(62.25)	75(58.14)	0.489	0.485
	女	57(37.75)	54(41.86)		
年龄/岁		69.09 \pm 10.87	70.04 \pm 9.47	-1.312	0.191
心率/(次/min)		71.53 \pm 8.35	70.47 \pm 8.81	1.297	0.212
吸烟		42(27.81)	49(37.98)	3.295	0.071
糖尿病		28(18.54)	29(22.48)	0.662	0.417
高血压病		98(64.90)	82(63.57)	0.054	0.817
体质量指数/(kg/m ²)		23.38 \pm 2.79	24.15 \pm 3.40	-2.099	0.058
使用药物	血管紧张素转换酶抑制剂	34(22.52)	22(17.05)	1.294	0.256
	血管紧张素受体阻断剂	25(16.56)	28(21.71)	1.199	0.275
	钙离子通道阻断剂	47(31.13)	36(27.91)	0.344	0.558
	β 受体阻滞剂	26(17.22)	20(15.50)	0.148	0.701
	利尿剂	19(12.58)	13(10.08)	0.429	0.513
	胰岛素促泌剂	11(7.28)	9(6.98)	0.010	0.921
	双胍类药物	18(11.92)	12(9.30)	0.496	0.482
葡萄糖苷酶抑制剂	12(7.95)	6(4.65)	1.253	0.264	
N-末端脑利钠肽前体/(ng/mL)		326.0 \pm 53.1	337.4 \pm 56.8	-1.733	0.084

2.2 HFpEF 患者 TO 与 TS 情况分析

280 例患者中, TO 异常 ($TO \geq 0$) 者 117 例 (占 41.79%), TS 异常 ($TS \leq 2.5$ ms/RR 间期) 者 25 例 (占 8.93%), TO 与 TS 均异常者 13 例 (占 4.64%), TO 异常者占比高于 TS 异常者占比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此说明, 绝大多数 HFpEF 患者在室性早搏后初始阶段窦性心率加速期未出现加速现象, 仅少数患者在减速

期未出现减速现象。

2.3 随访期间不良事件发生情况比较

2 年随访期间, 2 组均未出现死亡病例, 观察组心血管不良事件 (胸痛、心房颤动、心功能不全、非持续性室性心动过速) 发生率和再住院率均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组患者不良事件发生情况比较 [n (%)]

组别	n	胸痛	心房颤动	心功能不全	非持续性室性心动过速	再住院
对照组	151	13 (8.61)	8 (5.30)	17 (11.26)	5 (3.31)	12 (7.95)
观察组	129	23 (17.83)*	19 (14.73)*	32 (24.81)*	14 (10.85)*	22 (17.05)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 HRT 现象与心血管不良事件和再住院的相关性分析

相关性分析结果显示, HRT 现象与胸痛、心房颤动、心功能不全、非持续性室性心动过速和再住院情况均呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 HRT 现象与不良事件的相关性分析

不良事件	HRT 现象	
	r	P
胸痛	-0.137	0.022
心房颤动	-0.159	0.008
心功能不全	-0.178	0.003
非持续性室性心动过速	-0.149	0.012
再住院	-0.138	0.021

数减低心力衰竭患者的预后评估。HFpEF 患者左心室顺应性减低, 舒张功能下降, 左心室充盈障碍, 从而出现左心功能不全、肺循环淤血, 若病情未得到良好控制, 持续的肺淤血会导致肺动脉高压, 进一步影响右心室功能, 逐渐出现肝淤血、水肿等临床表现^[15]。患者病程发展过程中常伴有体内交感神经兴奋性升高, 导致心脏自主神经功能失调, 相关研究^[16]推测其是 HFpEF 患者发生 HRT 现象减弱或消失的可能机制之一。同时, HFpEF 患者存在左心室壁肥厚、心肌间质纤维化, 继而可出现心脏内皮细胞及组织缺血缺氧, 损害心脏血管内皮系统, 产生炎症反应, 故有观点^[17]认为 HFpEF 的发生、发展与心脏微血管内皮炎症有较为密切的关系。

3 讨论

HRT 现象于 1999 年由 SCHMIDT G 等^[10]首先提出, 其发生机制目前尚未完全明确。主流观点认为, 室性早搏的提前出现, 使得心室充盈相缩短, 心室充盈量下降, 导致单次心脏射血量下降, 进而导致动脉血压下降。这会带来两方面影响: 一是窦房结动脉血流减少, 影响窦房结的自律性, 使得窦性节律加速; 二是刺激大动脉的压力感受器, 反射性地加快心率, 室性早搏后的代偿间歇使得心室充盈相延长, 故而产生相反的生理作用, 使得窦性节律整体呈现出先加速后减速的生理现象, 其反映了窦房结的自我调节功能和心脏自主神经的传导功能^[11-12]。

当糖尿病、心肌缺血、心律失常等多种因素损害了窦房结及心脏自主神经功能时, HRT 现象可出现减弱甚至消失, 故相关研究^[13-14]认为 HRT 现象的变化可用于心血管疾病特别是慢性射血分

微血管炎症可导致处于上游的窦房结动脉血管内皮细胞功能受损, 使其不能正常地感受灌注压力的变化而调整窦房结血管舒缩, 影响窦房结血液供应, 进而可能导致窦房结自律调节功能障碍, 出现 HRT 现象的减弱甚至消失。张宜春等^[18]研究了米力农对老年难治性心力衰竭患者心率震荡的影响, 发现患者经治疗后心功能改善, TO 和 LVEF 升高, TS 下降。目前, 国内外关于 HRT 现象与 HFpEF 患者心血管不良事件关系的研究极为少见。本研究发现, HRT 现象与 HFpEF 患者年龄无显著相关性, 且大多数 HFpEF 患者表现为 TO 异常, TS 异常患者仅占少数 (8.93%)。本研究随访 2 年结果显示, HRT 现象减弱或消失的 HFpEF 患者 (观察组) 胸痛、心功能不全、心房颤动、非持续性室性心动过速的发生率和再住院率均显著高于存在 HRT 现象的 HFpEF 患者 (对

对照组),且 HRT 现象与上述心血管不良事件和再住院情况均呈负相关,说明 HRT 现象减弱或消失可在一定程度上评估 HFpEF 患者的预后和心血管不良事件发生情况,即 HRT 现象减弱或消失可作为心血管不良事件的预测因子。对于该类患者,临床医师应制订更加科学、合理的干预策略,从而进一步改善患者预后。

相关研究^[19]认为,在射血分数减低的心力衰竭人群中,与 TO 相比,TS 异常具有更重要的临床病理意义,TS 异常患者相较 TO 异常患者具有更高的病死率,TS 异常是预测患者心力衰竭不良事件的独立危险因素。因此,慢性心功能不全患者出现室性早搏时,临床医师可应用 TO 与 TS 比值(TO/TS)评估患者预后及猝死风险。本研究 TS 异常患者数量较少且未发生死亡病例,故未应用 TO/TS 评估 HFpEF 患者的不良事件和死亡情况,未来应扩大样本量或延长随访期进一步深入研究,获取更多 TS 异常病例和死亡病例,从而获得更确切的结果。

参考文献

[1] METRA M, TEERLINK J R. Heart failure [J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1981-1995.

[2] 张丽伟. 慢性心力衰竭患者血清尿酸、N 末端 B 型利钠肽原、血管形成抑制素-2 与左心室射血分数的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(12): 29-31.

[3] 朱小山, 张红申, 杨峰, 等. CHF 病人血清儿茶酚胺、和肽素水平与心力衰竭严重程度及短期心血管事件的关系分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(4): 566-569.

[4] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure¹The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.

[5] NAIR N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020, 21(4): 531-540.

[6] GOMES R A F, POMPEU BARROS DE OLIVEIRA SÁM, SOBRAL FILHO D C. Contributions of the heart rate turbulence method to risk stratification in patients after myocardial infarction: a review [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2022, 12(1): 19-30.

[7] ZUERN C S, BARTHEL P, BAUER A. Heart rate turbu-

lence as risk-predictor after myocardial infarction [J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 99.

[8] PIESKE B, TSCHÖPE C, DE BOER R A, *et al.* How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction; the HFA-PEFF diagnostic algorithm; a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(40): 3297-3317.

[9] BRAUNISCH M C, MAYER C C, BAUER A, *et al.* Cardiovascular Mortality Can Be Predicted by Heart Rate Turbulence in Hemodialysis Patients [J]. *Front Physiol*, 2020, 11(77): 1-11.

[10] SCHMIDT G, MALIK M, BARTHEL P, *et al.* Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 1999, 353(9162): 1390-1396.

[11] LOMBARDI F, STEIN P K. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function [J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 95.

[12] YAMADA S, YOSHIHISA A, HIJIOKA N, *et al.* Autonomic dysfunction in cardiac amyloidosis assessed by heart rate variability and heart rate turbulence [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25(4): e12749.

[13] YAMADA S, YOSHIHISA A, SATO Y, *et al.* Utility of heart rate turbulence and T-wave alternans to assess risk for readmission and cardiac death in hospitalized heart failure patients [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(9): 1257-1264.

[14] AL-ZAITI S S, PIETRASIK G, CAREY M G, *et al.* The role of heart rate variability, heart rate turbulence, and deceleration capacity in predicting cause-specific mortality in chronic heart failure [J]. *J Electrocardiol*, 2019, 52: 70-74.

[15] UPADHYA B, KITZMAN D W. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management [J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(2): 145-155.

[16] BOROVIAC J A, DAMARIO D, BOZIC J, *et al.* Sympathetic nervous system activation and heart failure: current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers [J]. *World J Cardiol*, 2020, 12(8): 373-408.

[17] DAMARIO D, MIGLIARO S, BOROVIAC J A, *et al.* Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1347.

[18] 张宜春, 徐岩, 辜和平. 米力农对老年难治性心力衰竭患者心率震荡的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(23): 48-49.

[19] ZHAO Y N, DENG H H, YANG P. Clinical significance of heart rate turbulence in prognosis assessment of patients with chronic heart failure [J]. *Journal of Jilin university (medicine Edition)*, 2015, 41(2): 374-378.

(本文编辑: 陆文娟)