

## 心肌病研究

## 心尖肥厚型心肌病患者的心律失常特点及其预后影响因素的分析

罗晓亮, 高晓津, 崔晓, 刘小宁, 赵立超, 李喆, 严欣欣, 乔树宾

## 摘要

目的: 总结心尖肥厚型心肌病(AHCM)患者的心律失常特点, 并对 AHCM 预后的影响因素进行分析。

方法: 连续入选自我院 2005-01 至 2012-08 经超声心动图和(或)心脏磁共振成像确诊为 AHCM 的患者共 283 例, 其中合并心律失常 103 例(合并心律失常组), 不合并心律失常 180 例(不合并心律失常组)。通过门诊或电话随访两组终点事件, 并对成功随访的 AHCM 患者进行 Cox 比例风险回归模型多因素分析。

结果: 269 例 AHCM 患者成功随访, 其中合并心律失常组 98 例与不合并心律失常组 171 例, 死亡率分别为 4.08% (4/98) 与 1.17% (2/171); 终点事件发生率分别为 18.37% (18/98) 与 5.85% (10/171)。Cox 比例风险回归模型多因素分析表明, 年龄、左心房前后径大小和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)是预后的独立影响因素, 风险比分别为 23.051(95% 可信区间:1.028~1.068,  $P<0.005$ )、4.113 (95% 可信区间:1.002~1.119,  $P=0.043$ ) 和 18.653 (95% 可信区间:3.433~26.650,  $P<0.005$ )。

结论: 心律失常是 AHCM 常见的临床表现之一, 其类型较多但并无特异性, 对生存率的影响不明显, 但仍见有心室颤动发生, 增加患者事件率, 仍应重视并进一步研究; 年龄、左心房前后径大小和 NT-proBNP 水平是 AHCM 预后的独立影响因素。

关键词 心肌疾病; 心律失常; N 末端 B 型利钠肽原; 预后

## Characteristics of Arrhythmia With its Prognosis in Patients of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy

LUO Xiao-liang, GAO Xiao-jin, CUI Xiao, LIU Xiao-ning, ZHAO Li-chao, LI Zhe, YAN Xin-xin, QIAO Shu-bin.

Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: QIAO Shu-bin, Email: qsbfw@sina.com

## Abstract

Objective: To summarize the characteristics of arrhythmia with the relevant factors affecting its prognosis in patients of apical hypertrophic cardiomyopathy (AHCM).

Methods: A total 283 AHCM patients with echocardiography or cardiac magnetic resonance (CMR) confirmed diagnosis in our hospital from 2005-01 to 2012-08 were summarized. The patients were divided into 2 groups: With arrhythmia group,  $n=103$  and Without arrhythmia group,  $n=180$ . The endpoint event was followed-up by clinical and telephone visits in both groups and the relevant risk factors affecting AHCM prognosis were investigated by Cox regression analysis.

Results: There were 269 patients finished the follow-up investigation, 98 in With arrhythmia group, 171 in Without arrhythmia group, and the death rate was 4.08% vs 1.17%, the occurrence of endpoint event was 18.37% vs 5.58% respectively. Cox regression analysis indicated that age (HR=23.051, 95% CI 1.08-1.068,  $P<0.005$ ), left atrial diameter (HR=4.113, 95%CI 1.002-1.119,  $P=0.043$ ) and NT-proBNP (HR= 18.653, 95% CI 3.433-26.650,  $P<0.005$ ) were the independent risk factors affecting prognosis in AHCM patients.

Conclusion: Arrhythmia is one of the common presentations of AHCM, it does not have much impact on survival, while it may cause ventricular fibrillation and increase the occurrence of cardiovascular events.

Key words Apical hypertrophic cardiomyopathy; Arrhythmia; NT-proBNP; Prognosis

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:525.)

心尖肥厚型心肌病 (AHCM) 作为肥厚型心肌病的一种亚型, 最早由 Sakamoto 等<sup>[1]</sup> 于 1976 年报道, 当时称为非对称性心尖心肌肥厚。1979 年 Yamaguchi 等<sup>[2]</sup> 发表了该病的详细报告, 并命名为 AHCM, 后陆续在不同国家及人种中均有报道。

近年, 随着影像学技术的不断进步和对 AHCM 认识的不断加深, 其诊断率大大提高。既往心尖肥厚型心肌病患者的心律失常研究多集中在心电图改变, 大样本的关于心律失常的种类及预后研究较为少见。本研究对 AHCM 患者的心律失常特点及其对预后的影响进行分析。

## 1 资料与方法

研究对象: 连续入选 2005-01 至 2012-08 在我院住院患者中经超声心动图和(或)心脏磁共振成像 (CMR) 确诊为 AHCM 的患者 283 例, 男性 221 例 (78.09%), 女性 62 例 (21.91%); 年龄 ( $57.19 \pm 11.04$ ) 岁。所有患者入院常规行 12 导联心电图检查, 其中 67 例同期行动态心电图检查。283 例患者中合并心律失常 103 例 (合并心律失常组), 不合并心律失常 180 例 (不合并心律失常组)。103 例合并心律失常患者中, 窦性心动过缓 (心率  $<50$  次/min, 同时合并相应症状) / 窦性停搏 6 例 (2.12%); 一度房室传导阻滞 1 例 (0.35%); 间歇二度房室传导阻滞 2 例 (0.71%); 三度房室传导阻滞 1 例 (0.35%); 伴有心房颤动 / 心房扑动 42 例 (14.84%); 房性期前收缩 / 短阵房性心动过速 31 例 (10.95%), 阵发性室上性心动过速 3 例 (1.06%), 室性期前收缩 (室性期前收缩发作  $> 6$  次/min 或 30 次/h) 15 例 (5.3%); 非持续性室性心动过速 9 例 (3.18%); 心室颤动 1 例 (0.35%)。283 例患者中, 6 例无症状, 以心电图发现异常就诊; 其余均以胸痛、心悸、气促、头晕就诊。病史最短者为 2 天, 病史最长者可达 30 年。

临床资料和影像学资料收集: 经超声心动图和(或)CMR 明确诊断为 AHCM 者, 经患者本人及家属知情同意后入选本研究。首先完成详细的病史采集, 次日清晨抽取血样, 进行血常规、肝肾功能、血脂、血糖、糖化血红蛋白、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、心肌酶、高敏 C 反应蛋白、大内皮素 -1 等检查; 完善心电图、超声心动图、X 线胸片、CMR 等检查。

检查方法、图像分析及诊断标准: 超声心动图检查及图像分析: 采用美国 GE 公司的 Vivid7 dimension 超声诊断仪, 常规经胸测量超声心动图的各项指标。常规超声指标包括: 左心室舒张末期前后径, 左心房前后径, 左心室射血分数, 心尖部心肌厚度。超声心动图诊断标准: 心尖肥厚的定义为局限于左心室乳头及水平以下心尖部的心肌肥厚, 国内尚无统一的超声诊断标准, 张仁坤等<sup>[3]</sup> 分析了一组 AHCM 患者, 其心尖心肌肥厚范围为 16~38 mm, 平均 20 mm, 该研究认为国人心尖心肌肥厚  $\geq 16$  mm 可诊断为 AHCM。

CMR 扫描与分析: 采用 1.5 T 超导磁共振成像仪 (Avanto, 德国西门子公司), 对患者进行心脏 CMR 检查, 关于 CMR 诊断心尖肥厚的标准, Suzuki 等<sup>[4]</sup> 提出以下方法: 心尖水平心室壁厚度  $\geq 15$  mm、心尖最大室壁厚度 / 基底部分最大室壁厚度  $\geq 1.3$  即可诊断心肌肥厚; 而诊断黑桃型则需要: 左心室短轴 CMR 成像满足心尖水平心室壁厚度  $\geq 15$  mm, 心尖处前壁厚度 / 基底部分前壁厚度  $\geq 1.3$  和心尖后壁厚度 / 基底部分后壁厚度  $\geq 1.3$ 。

血脂异常采用 2007 年中国成人血脂异常预防指南标准: 总胆固醇  $\geq 5.18$  mmol/L 为增高, 低密度脂蛋白胆固醇  $\geq 3.37$  mmol/L 为增高, 高密度脂蛋白胆固醇  $< 1.04$  mmol/L 为降低, 甘油三酯  $\geq 1.7$  mmol/L 为增高<sup>[5]</sup>。

随访方法与随访终点: 所有入选患者均由研究者门诊或电话随访, 每 6 个月随访 1 次。随访终点: 心源性死亡、非心源性死亡、心源性再住院 (包括严重心律失常再住院、心力衰竭再住院、冠状动脉病变需要介入或手术干预住院)。

统计学分析: 所有分析是在 SPSS 16.0 软件包下进行统计分析。正态分布的计量资料, 以均数  $\pm$  标准差表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验; 计数资料采用率表示, 两样本率的比较用  $\chi^2$  检验; 采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素的分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组一般情况及临床资料比较 (表 1): 与不合并心律失常组相比, 合并心律失常组男性比例更高、甘油三酯水平偏低、血肌酐水平及 NT-proBNP、左心房大小、大内皮素 -1 水平均

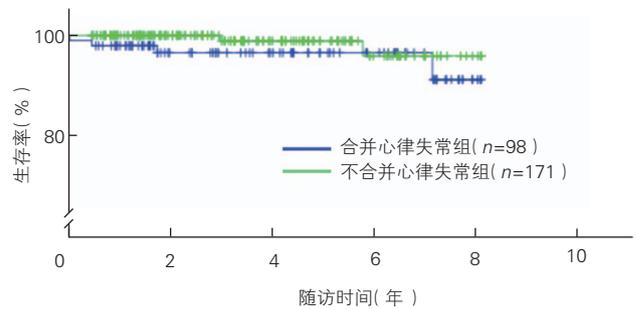
较高 ( $P < 0.05$ ) ; 两组之间年龄、体重指数、合并高血压及糖尿病比例、血尿酸情况、糖化血红蛋白水平、左心室射血分数及心尖部心肌厚度, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) 。

**表 1 两组一般情况及临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

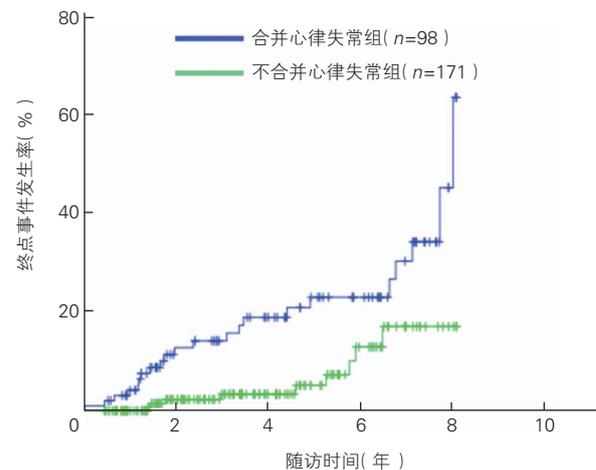
项目	合并心律失常组 (n=103)	不合并心律失常组 (n=180)	P 值
<b>一般资料</b>			
年龄 (岁)	60.68 ± 11.62	55.19 ± 10.22	0.201
男性 [例 (%)]	73 (70.87)	148 (82.22)	0.012
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	25.52 ± 3.59	26.13 ± 3.27	0.317
糖尿病 [例 (%)]	23 (22.33)	34 (18.89)	0.821
高血压病 [例 (%)]	57 (55.34)	79 (43.89)	0.204
<b>生化检查</b>			
总胆固醇 (mmol/L)	4.38 ± 1.07	4.64 ± 1.06	0.764
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.45 ± 0.82	2.62 ± 0.73	0.220
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.14 ± 0.31	1.13 ± 0.33	0.578
甘油三酯 (mmol/L)	1.51 ± 0.82	1.89 ± 1.42	0.021
尿酸 (mmol/L)	333.70 ± 104.12	348.35 ± 111.60	0.620
血肌酐 (mmol/L)	1.91 ± 0.11	1.90 ± 0.09	0.006
总胆红素 (μmol/L)	16.75 ± 6.66	15.99 ± 5.82	0.599
空腹血糖 (mmol/L)	5.72 ± 3.32	5.42 ± 1.32	0.130
高敏 C 反应蛋白 (mg/L)	3.00 ± 3.45	2.47 ± 2.96	0.088
糖化血红蛋白 (%)	6.15 ± 1.10	5.82 ± 0.83	0.207
大内皮素 -1 (pmol/L)	1.05 ± 0.91	0.73 ± 0.61	0.001
logNT-proBNP (pg/ml)	2.95 ± 0.29	2.76 ± 0.23	0.011
<b>超声心动图检查</b>			
左心房前后径 (mm)	39.24 ± 6.63	36.71 ± 4.85	0.006
左心室舒张末期前后径 (mm)	48.27 ± 4.43	47.68 ± 4.28	0.502
左心室射血分数 (%)	65.71 ± 6.09	66.54 ± 6.51	0.586
心尖部心肌厚度 (mm)	18.34 ± 4.49	17.72 ± 3.40	0.084

注: NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原

随访终点事件发生率及预后曲线图: 269 例 AHCM 患者成功进行随访, 平均随访时间 ( $3.68 \pm 2.30$ ) 年, 其中合并心律失常组 98 例, 不合并心律失常组 171 例。随访中合并心律失常组共有 4 例 (4.08%) 患者死亡, 其中心原性死亡 1 例, 非心原性死亡 3 例; 8 例在随访期间因心力衰竭再住院, 3 例因需要安装永久起搏器再住院, 有 2 例因心肌梗死行冠状动脉介入治疗, 1 例因脑梗塞住院治疗; 合计终点事件发生率为 18.37%。不合并心律失常组共有 2 例 (1.17%) 患者死亡, 分别死于感染和脑胶质瘤, 有 4 例行经皮冠状动脉介入治疗 (其中 3 例为心绞痛, 1 例为心肌梗死), 2 例在随访期间因新出现心律失常再住院, 2 例在随访期间因心力衰竭再住院; 合计终点事件发生率为 5.85%。合并心律失常组与不合并心律失常组终点事件发生率: 1 年为 4.08% vs 0%, 3 年为 12.24% vs 2.34%, 5 年为 17.35% vs 2.92%, 6 年为 18.37% vs 5.85%。Kaplan-Meier 预后曲线图见图 1、图 2 所示。



**图 1 心尖肥厚型心肌病患者的 Kaplan-Meier 预后生存曲线图**



**图 2 心尖肥厚型心肌病患者的 Kaplan-Meier 预后终点事件发生率曲线图**

影响 AHCM 合并心律失常患者的预后的多因素分析 (表 2): 对 AHCM 合并心律失常预后可能的影响因素进行 Cox 比例风险回归模型多因素分析发现, 年龄、左心房前后径大小和 NT-proBNP 是预后的独立危险因素, 其风险比  $> 1$ , 即随着年龄增加、左心房扩大、NT-proBNP 水平升高, 患者预后不良。

**表 2 影响心尖肥厚型心肌病合并心律失常患者预后的多因素 Cox 回归分析**

变量	回归系数	风险比	95% 可信区间	P 值
年龄	0.047	23.051	1.028~1.068	<0.005
左心房前后径大小	0.057	4.113	1.002~1.119	0.043
logNT-proBNP	2.258	18.653	3.433~26.650	<0.005

注: 缩略语注释见表 1

## 3 讨论

AHCM 是肥厚型心肌病中较少见的一种亚型, 发病以男性为主。东方人群发病率较高, 占同期肥厚型心肌病的 13%~25%。西方人群发病率较低为 3%~11%<sup>[6]</sup>。据日本及欧美文献报道, AHCM 患者

预后较好<sup>[7]</sup>。Eriksson 等<sup>[8]</sup>对 105 例西方患者的研究发现,其平均年龄为(46.1±15.1)岁,年病死率为 0.1%,较总肥厚型心肌病的年死亡率低(14%),15 年生存率为 95%。之前也有较小规模的研究报道称北美洲 AHCM 患者症状重且预后差,年病死率为 28%。

目前为止,国内外文献中已经报道了数千例的 AHCM 病例,其中包含了很多个案报道。许多研究表明,AHCM 的临床表现多样,从无症状到进行性心功能恶化、慢性心力衰竭、心律失常、栓塞事件<sup>[9, 10]</sup>。本研究发现,在 283 例 AHCM 患者中,103 例(36.4%)患者合并心律失常,其中以房性心律失常多见。对合并心律失常组与非合并心律失常组的 AHCM 患者临床特点的分析表明,在男性、血肌酐、NT-proBNP、大内皮素水平偏高及左心房偏大患者中合并心律失常比例更高,这与既往心房颤动研究中的危险因素相似<sup>[11]</sup>。合并室性心律失常主要是室性期前收缩 15 例,非持续性室性心动过速 9 例,心室颤动 1 例,其中 2 例植入埋藏式心脏复律除颤器治疗。合并心律失常患者随访期间生存曲线与不合并心律失常组无明显差异,可能是抗心律失常药物联合非药物治疗措施有效的遏制了恶性心律失常对患者生存上的危害,削弱了心律失常对生存预后的影响,但合理的药物及器械治疗仍值得进一步研究。

既往研究多集中在心电图形态改变上,但较大样本的 AHCM 患者合并心律失常特点及预后的资料却很少见,国内尚少见相关报道。本研究对 283 例 AHCM 患者进行了详细的临床资料收集并成功随访 269 例患者,并进行了预后分析。随访发现,合并心律失常组心脏事件发生率为 18.37%。Cox 比例风险回归模型进行多因素分析发现,年龄、左心房前后径大小和 BNP 是预后的独立危险因素,其风险比 >1,即随着年龄增大、左心房扩大、血浆 NT-proBNP 升高,患者预后不良。既往研究亦表明,AHCM 患者多数早期无症状,而于中年、甚至老年发病,已知影响预后因素包括:高龄、女性、心律失常等<sup>[12, 13]</sup>。本研究中虽然未能发现合并心律失常对死亡结局造成严重影响,但合并心律失常组患者随访期间事件发生率明显增高(6 年随访事件发生率为 18.37% vs 5.85%),给患者生活质量带来了较大影响,所以对 AHCM 患者不但要关注生存率,更应注重合并症的治疗和处理,以期待更好的预后。

本研究结果提示,AHCM 合并心律失常不少见,以房性心律失常最为常见,合并心律失常对死亡风险影响尚未确定,但可以肯定的是合并心律失常的

AHCM 患者预后不良事件发生率明显增高;本研究显示,年龄、左心房前后径大小和血浆 NT-proBNP 是 AHCM 合并心律失常预后不良的独立危险因素;合并心律失常对 AHCM 预后不良事件发生率有一定影响。

然而,本研究是一项单中心、回顾性分析,且入组患者均为住院患者,病情较整体患病群相对较重,另外,由于患者基础疾病不同,基线用药情况并不一致,一些重症高危患者更是接受了永久起搏器、植入型体内自动除颤器的治疗,因此,本研究对预后影响的结果具有一定的局限性。如果能够对全部 AHCM 患者包括门诊患者,或加入其他中心,则结论更具有代表性。另外由于本研究入选病例数量及随访时间有限,因此上述结论还需更大样本、长期随访的前瞻性研究来进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Sakamoto T, Tei C, Murayama M, et al. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. *Jpn Heart J*, 1976, 17: 611-629.
- [2] Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol*, 1979, 44: 401-412.
- [3] 张仁坤,徐国林,张春丽. 心尖肥厚型心肌病的心电图特点与超声诊断. *中华现代临床医学杂志*, 2004, 2: 784-785.
- [4] Suzuki J, Shimamoto R, Nishikawa J, et al. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long term analysis with nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 1750.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390-410.
- [6] Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, et al. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 1183-1186.
- [7] Sakamoto T. Apical hypertrophic cardiomyopathy(apical hypertrophy): an overview. *J Cardiol*, 2001, 37(Suppl 1): 161-178.
- [8] Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 638-645.
- [9] Sakamoto T, Suzuki J. apical apical hypertrophic cardiomyopathy. *Nihon Rinsho*, 2000, 58: 93-101.
- [10] 刘兴众,杨志强,王照谦,等. 高分辨力计算机断层摄影术冠状动脉成像时在心尖肥厚型心肌病检出中的补充价值. *中国循环杂志*, 2013, 28: 417-421.
- [11] 郑黎晖,姚焰,陈文生,等. 超重和肥胖对心房颤动患者血浆 N-末端 B 型利钠肽原浓度的影响. *中国循环杂志*, 2014, 29: 444-447.
- [12] Chung T, Yiannikas J, Freedman SB, et al. Unusual Features of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 879-883.
- [13] Klarich KW, Attenhofer Jost CH, Binder J, et al. Risk of Death in Long-Term Follow-Up of Patients With Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2013, 15, 111: 1784-1791.

(收稿日期:2015-01-13)

(编辑:王宝茹)