

• 临床研究 •

心力衰竭患者心电图 QRS 波时间和血浆脑钠肽值
与临床心功能及预后的关系

戴锦杰 仇兴标

【摘要】 目的 评价心衰患者心电图 QRS 波宽度和血浆脑钠肽(BNP)与临床心功能的相关性和对预后的预测价值。方法 入选 282 例临床明确诊断为心衰的患者,评价 NYHA 心功能分级,测定 BNP 值和心电图 QRS 时间,随访 6 个月观察死亡和再入院。结果 分组方差分析提示心衰患者随着心功能恶化,其 BNP 的增高和 QRS 的增宽均具有显著意义;BNP 增高和 QRS 增宽,心功能恶化和低左室射血分数值具有相关性;同时,多变量回归分析提示,两者都是提示死亡和再入院的独立危险因素。结论 结合 BNP 值增高和心电图 QRS 波增宽能较准确地判断心衰患者的临床心功能,并预测预后不良的风险。

【关键词】 心力衰竭;心电图描记术;利钠肽,脑

Relationship of electrocardiogram QRS complex duration and plasma
level of brain natriuretic peptide with clinical heart function
and outcome of patients with heart failure

DAI Jinjie, QIU Xingbiao

Department of Cardiology, Shanghai Municipal Chest Hospital, Shanghai 200030, China

【Abstract】 Objective To analyze the correlation of electrocardiogram QRS complex and plasma level of brain natriuretic peptide (BNP) with clinical heart function, and to discuss their roles in predicting the prognosis in patients with heart failure. Methods Two hundred and eighty-two patients with confirmed diagnosis of heart failure were enrolled. NYHA class was evaluated. QRS complex duration and plasma level of BNP were measured. The mortality and readmission were analyzed after the patients were followed up for 6 months. Results The plasma level of BNP increased and QRS complex duration prolonged when patients moved from NYHA class I to class IV. The increased BNP level was associated with wider QRS complex, lower left ventricular ejection fraction and deteriorated heart function. Multivariate analysis showed that the prolonged QRS duration and elevated BNP level were the two independent risk factors of death or readmission. Conclusion The prolongation of QRS duration and the elevated BNP level are predictive of a poor clinical heart function and poor prognosis in patients with heart failure.

【Key words】 heart failure; electrocardiography; natriuretic peptide, B-type

1 研究背景

心功能衰竭(心衰)是各种器质性心脏病的终末阶段,各种初始原因造成的心肌损伤,包括缺血、过重的负荷、炎症和相关基因的改变,引起心肌收缩功能的下降,最终造成心室泵血功能的低下。本研究收集心衰患者心电图 QRS 波时间、血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)值,结合临床心功能和心脏超声的评价,并进行随访,旨在探索各评价

指标间的关系、对患者临床心功能的判断和对预后的预测价值^[1]。

2 资料与方法

2.1 对象 连续入选 2006 年 1 月起至 2007 年 9 月止,入住上海市胸科医院心内科,明确诊断为心衰的住院患者。住院及随访期间,患者接受正规抗心衰治疗,包括利尿剂、扩血管药物、强心药物、血管紧

收稿日期:2008-09-11

作者单位:200030 上海市,上海市胸科医院心内科。Tel:13761481548, E-mail: Eibro79@hotmail.com

张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和β受体阻滞剂等药物。

2.2 方法 收集患者的一般资料和临床资料,包括心电图 QRS 波宽度,BNP 和心脏超声结果,并对入选患者在出院半年后进行电话随访。主要随访患者出院后半年的一般情况,死亡或再住院的情况。在死亡原因的判定中,患者主要由于心衰晚期症状进行性加重,多脏器功能衰竭死亡的,认为是泵衰竭死亡;患者有明确心跳骤停的心电图表现,或急性症状出现 1h 内死亡,或死亡前 24h 情况稳定者,排除临床上其他原因,则认为是心源性猝死。非心源性死亡和非心衰引起的心源性死亡(如急性冠脉事件)的患者被排除。

2.3 统计方法 采用 SPSS12.5 统计软件对所得的数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以绝对数和百分比表示, $P < 0.05$ 表示差异存在统计学意义。

3 结果

3.1 入选病例 本研究共入选病例 289 例,除外各种原因排除或失访,有效样本病例为 282 例。其中男性 169 例(59.9%),女性 113 例(40.1%);基础病因中,缺血性心肌病 109 例(38.7%),扩张性心肌病 67 例(23.8%),肺源性心脏病 9 例(3.2%),高血压心脏病 58 例(20.6%),肥厚性心肌病 8 例(2.8%),瓣膜性心脏病 31 例(11.0%);共随访半年。随访期间心衰死亡(或猝死)14 人(5.0%),病情加重住院 123 人(43.6%),病情平稳者 145 人(51.4%)。

3.2 结果 以血浆 BNP ≥ 800 ng/L 为 BNP 重度升高,比较两组患者住院期间临床心功能,心电图 QRS 时间,左心室大小和左室射血分数(ejection fraction,EF)值的差异,发现 BNP 重度升高组与轻度升高组的 QRS 时间($t = 4.81, P < 0.05$)与心功能($t = 11.11, P < 0.05$)两项的差异在统计学上有显著意义。说明 BNP 重度升高的患者,其 QRS 波也有明显增宽,临床心功能明显下降。然而,对 BNP 值和心电图 QRS 宽度之间行相关分析,并没有发现它们有明显的相关性($r = 0.347$;表 1)。

以心电图 QRS 波宽度 ≥ 120 ms 为节点,将患者分为正常 QRS 波和宽 QRS 波两组,对上述两组间均值进行独立样本间的 t 检验,提示 QRS 波增宽组和 QRS 正常组相比,患者的临床心功能恶化($t = 5.50, P < 0.05$),BNP 值增高($t = 3.98, P < 0.05$),且这两者均具有显著意义。而左心室的增大($t = 3.98, P > 0.05$)和 EF 值的下降($t = 7.26, P > 0.05$)未发现统计学差别(表 2)。

3.3 预后分析 将随访 6 个月后患者的预后分为心衰死亡,心衰再入院和预后良好三组,进行方差分析,三组间除了年龄差异没有显著意义外,死亡和预后不良组的患者都具有心功能恶化($F = 175.92, P < 0.05$),BNP 增高($F = 56.67, P < 0.05$),QRS 波增宽($F = 26.01, P < 0.05$),左室舒张末内径增大($F = 11.21, P < 0.05$)和左室 EF 值降低($F = 36.38, P < 0.05$)的特点。采用多变量回归分析——Logistic 回归分析了导致死亡的独立危险因素,发现临床心功能分级的恶化($P = 0.04$)、BNP 的

表 1 不同 BNP 值组间年龄、NYHA 分级、QRS 波宽度、左心室大小和左室 EF 的差异

BNP 分组	年龄(岁)	NYHA 分级	QRS 宽度(ms)	左室舒张末内径(mm)	左室 EF(%)
BNP ≥ 800 ng/L($n = 69$)	71 $\pm$ 10	3.8 $\pm$ 0.1	108 $\pm$ 33	63 $\pm$ 10	41 $\pm$ 6
BNP < 800 ng/L($n = 213$)	69 $\pm$ 14	2.8 $\pm$ 0.8	92 $\pm$ 21	55 $\pm$ 10	51 $\pm$ 7
t 值	1.13	11.11	4.81	6	10.65
P 值	0.26	0.00	0.00	0.41	0.06

表 2 正常 QRS 波和宽 QRS 波患者临床心功能、BNP、心脏超声 EF、心室大小的差异

QRS 分组	NYHA 分级	BNP(ng/L)	左室舒张末内径(mm)	左室 EF(%)
QRS ≥ 120 ms($n = 60$)	3.5 $\pm$ 0.6	1027 $\pm$ 1044	61 $\pm$ 9	42 $\pm$ 7
QRS < 120 ms($n = 222$)	2.9 $\pm$ 0.8	590 $\pm$ 655	55 $\pm$ 10	42 $\pm$ 7
t 值	5.50	3.98	3.98	-7.26
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00

增高($P=0.05$)和 QRS 增宽($P=0.02$)可以预示死亡事件的发生。而扩大随访的终点,以死亡或再住院联合终点表示预后不佳,同样以 Logistic 回归分析预后不良的独立危险因素,心衰患者的年龄($P=0.03$)、临床心功能($P=0.00$)、BNP 值($P=0.00$)和 QRS 时间($P=0.04$)都被认为对预后不良具有独立的提示作用。

4 讨论

4.1 BNP 及其对心衰严重程度的判断和对预后的预测价值 血浆 BNP 浓度可以直观地反映心功能的损害和衰竭状态^[2,3]。理论上,BNP 的升高与临床心功能的恶化呈正相关,与 EF 呈负相关。一系列大规模临床试验均证实了这一点。Maisel 等^[4]报道了一项多中心的 1586 例患者临床试验结果提示,当 BNP $>100\text{ng/L}$ 时对心衰预测的可靠性增高,其数值增加也与患者的临床真症状恶化相关。而本研究也观察到了同样的结论,随着患者临床心功能的恶化,BNP 也随之显著升高。此外,在临床上,BNP 还可用于指导临床治疗并评估治疗效果。最近,一些学者也将 BNP 与左心室重构联系在一起。Mori-ta 等^[5]对 50 例急性心肌梗死后患者进行连续的 BNP 检测,发现患者在心肌梗死后即刻心功能不全,BNP 高峰之后的数天内出现第二个 BNP 峰,认为与心室的重构相关。由此可见,在临床上,BNP 对心衰的诊断,心功能的判断和指导治疗均有重要作用。

BNP 在临床应用中另一个重要作用是对心衰预后的评估和危险分层。在本研究中,患者 BNP 的升高无论是对于死亡或者是再住院都是一个独立的危险预测因子,并且在所有观察值当中,BNP 的回归模型拟合度是最高的。John 等^[6]对 325 例心衰患者随访 6 个月后发现,BNP 越高,则患者的预后也越差,BNP $>480\text{ng/L}$ 的患者 6 个月内死亡或再入院达到 48%;Tsutamoto 等^[7]对 85 例中重度心衰患者随访两年,发现只有 BNP 和肺毛细血管楔压是预测死亡的独立危险因子;Berger 等^[8]对 452 例 EF $<35\%$ 的心衰患者随访 3 年,发现 BNP 水平是预测心衰患者猝死的惟一危险因子,节点为 BNP $>130\text{ng/L}$,而这一结果也被美国临床生化学院的 BNP 指南所采信。一些对急性心肌梗死后患者的研究也提示了 BNP 预测预后的可靠性。Omland 等^[9]对 131 例急性心肌梗死患者随访后,发现 BNP 可以判断预后,且不受 EF 值影响;更大规模的样本

统计来自于以色列心衰协会^[10],对 4102 名患者随访后证实,BNP 的升高与 EF 呈负相关,与死亡率呈正相关,且和心衰的基础病因无关。由此一系列的临床研究都可以看出,BNP 在对心衰患者预后的判断上,无论是心衰加重死亡或者是心源性猝死,都有着较强的可靠性和卓而不群的地位。

4.2 QRS 波增宽在临床中的意义和预后的预测价值 本研究结果提示 QRS 增宽与临床心功能相关,和低 EF 关系不显著,但目前一系列临床试验结果对于这一结论仍存争议^[11]。早先的一些回顾性研究都提示 QRS 延长和较差的临床心功能、较低的左室 EF 值相关。Stellbrink 等^[12]的研究将心衰患者按照 NYHA 心功能分级 I~III 分为 3 组,在 NYHA I 级患者中,宽 QRS($\geq 120\text{ms}$)占 10%,随着心功能分级的恶化,宽 QRS 的比例依次增加到了 32% 和 53%;Baldsseroni 等^[13]的研究样本达到 5517 例,在 NYHA III、IV 级患者中,QRS 增宽者明显多于 NYHA I~II 级者,而心功能严重恶化者中,左束支传导阻滞(left bundle branch block, LBBB)的数量超过 30%,也较对照组明显增多;Gasparini 等^[14]将 QRS 增宽定义为 150ms,发现在 QRS $\geq 150\text{ms}$ 组中,心功能 III~IV 级的重症患者占到了 86%,而这一比例在 QRS 波 $<150\text{ms}$ 的患者中仅为 60%;Shenkman 等^[15]研究了近 3500 例心衰患者,发现当 QRS 时间 $>120\text{ms}$ 时,左室的收缩功能明显下降;Sandhu 等^[16]研究了 343 例心衰患者,将 QRS 时间分组为 $<100\text{ms}$, $100\sim 119\text{ms}$, $120\sim 149\text{ms}$ 和 $>150\text{ms}$,结果 4 组的左室 EF 均值分别是 41%、36%、29% 和 25%,统计学上存在显著差异;Murkofsky 等^[17]的研究结果则提示 QRS $>100\text{ms}$ 并且 EF $<45\%$ 时,两者存在着相关性。

另一些研究的结果则截然相反。2003 年, Grimm 等^[18]、Galizio 等^[19]和 2004 年 Bader 等^[20]先后发表研究成果,显示 QRS 波的增宽和低 EF 之间并没有必然的关系;2007 年,Badano 等^[21]发表了对 100 余例患者的研究,包括了正常 QRS、LBBB 和右束支传导阻滞(right bundle branch block, RBBB)患者,并用组织多普勒超声进行比对,发现宽 QRS 和心室的收缩之间并不存在很好的相关性;另外,尽管一些心衰患者的 QRS 波不宽,但经影像学发现有室收缩的不同步,接受心脏再同步化治疗后,症状和左室 EF 显著改善^[22]。可以看出,QRS 波增宽对室收缩不同步性的参考价值也是有限的。在

这一点上,影像学检查似乎有望成为金标准。

QRS对死亡的提示意义如何也是人们所关注的。原因可能为:(1)宽QRS者电激动延迟,心室收缩的不同步使心脏的泵血功能下降,最后导致循环恶化衰竭;(2)异常的电激动伴随除极和复极的异常,提供了形成折返导致致命性的室性心律失常的基础。但宽QRS的预测价值在临床实践上仍有不小的差异,不少临床试验的结果也大相径庭。Shamim等^[23]将心衰患者按照QRS波0.12s和0.16s两个节点分为3组,随访近3年,患者的死亡率按QRS从窄到宽分别为20%,36%和58%。Baldasseroni等^[13]对5157例心衰患者的观察提示QRS时限可以预测LBBB患者的死亡风险,包括循环衰竭和猝死,而RBBB则和死亡没有关系。与此相反,Hesse等^[24]的回顾性分析则提示RBBB和LBBB一样可以预测死亡。总之,相关的讨论和研究目前仍在实践中摸索前行。

5 结论

随着临床心功能的恶化和患者左室EF的降低,心衰患者的BNP值增加,QRS波增宽,BNP与病情严重程度有着较好的关联性,宽QRS的价值则相对有限;同时,两者又都是死亡和预后不良的独立危险预测因子。而结合BNP增高和QRS增宽来提示临床心功能的恶化和预后不良则是一种简便而行之有效的方法。作为一种功能性的诊断,心功能衰竭的诊断和预后分析仍需紧密结合患者临床实际状况,全盘考虑。

参考文献

- [1] Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2003, 107: 1764-1769.
- [2] Rienstra M, Van Gelder IC, Van den Berg MP, et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: determinants and prognostic value of (NT-) ANP and (NT-pro) BNP. *Europace*, 2006, 8: 482-487.
- [3] Hunt PJ, Richard AM, Nicholls MG, et al. Immuno-reactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PRO-BNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol*, 1997, 47: 287-296.
- [4] Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 2001, 141: 367-374.
- [5] Morita E, Yasue H. Increased plasma levels of BNP in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1993, 88: 82-91.
- [6] John D, Carroll Eugene Braunwald. Assessment of normal and abnormal cardiac function. *Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Pennsylvania, 2004, 491-508.
- [7] Tsutamoto T, Wada A. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1997, 96: 509-516.
- [8] Berger R, Huelsman M, Stecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, 105: 2392-2397.
- [9] Omåland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation*, 1996, 93: 1963-1969.
- [10] Lewis BS, Shotan A, Gottlieb S, et al. Late (12 month) mortality in patients with heart failure and preserved systolic left ventricular function: results from the Israel National Heart Failure. *Eur J Heart Fail*, 2005, 4: 82-83.
- [11] Amir K, Serge B. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 2183-2192.
- [12] Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol*, 1999, 83: 143D-150D.
- [13] Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*, 2002, 143: 398-405.
- [14] Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a "narrow" QRS. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26: 169-174.

- [15] Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration establishing prognosis study. *Chest*, 2002, 122:528-534.
- [16] Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*, 2004, 93:244-246.
- [17] Murkofsky RL, Dargas G, Diamond JA, et al. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998, 32:476-482.
- [18] Grimm W, Sharkova J, Funck R, et al. How many patients with dilated cardiomyopathy may potentially benefit from cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26:155-157.
- [19] Galizio NO, Pesce R, Valero E, et al. Which patients with congestive heart failure may benefit from biventricular pacing? *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26:158-161.
- [20] Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 248-256.
- [21] Badano LP, Gaddi O, Peraldo C, et al. Left ventricular electromechanical delay in patients with heart failure and normal QRS duration and in patients with right and left bundle branch block. *Europace*, 2007, 9:41-47.
- [22] Turner MS, Bleasdale RA, Mumford CE, et al. Left ventricular pacing improves haemodynamic variables in patients with heart failure with a normal QRS duration. *Heart*, 2004, 7:502-505.
- [23] Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 1999, 70:171-178.
- [24] Hesse B, Diaz LA, Snader CE, et al. Complete bundle branch block as an independent predictor of all-cause mortality: report of 7073 patients referred for nuclear exercise testing. *Am J Med*, 2001, 110:253-259.

(上接第 523 页)

端变形、受损,交感神经和迷走神经传入的紧张性冲动远远超过正常,这种交感神经的激活状态和迷走神经的抑制可能造成压力反射的迟钝,使部分器质性心脏病患者室性早搏后窦性 HRT 现象减弱或消失^[4,7,8];由于心衰时心脏几何形状的改变和病理生理的改变导致心室重构和左室收缩功能改变,使心室壁除极速度减慢以致 QRS 时限延长,临床上常将 QRS 时限延长作为收缩功能不全的诊断标准^[9]。总之,窦性 HRT 减弱对慢性心功能不全患者的危重程度评价有一定的参考意义。

本文结果显示,心力衰竭患者 HRT 较正常健康者存在“钝化”现象,即 TO 值增高,TS 值减低,与相关的研究结果一致,HRT 可作为 CHF 患者死亡率的预测因子,TO 和 TS 均异常往往 CHF 患者死亡高。HRT 分析方法简单、廉价、重复性好,对 CHF 患者的预后判断有一定的应用价值。当 CHF 患者的 HRT 明显异常时,可能存在严重的自主神经功能失调及神经反射受损,提示心功能恶化,有必要采取有效的干预措施,防止交感神经过度兴奋带来的危害,从而改善 CHF 患者的预后。

参考文献

- [1] Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart

failure: principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis*, 1998, 41:39-52.

- [2] 濮艳姑,胡家庭. 扩张型心肌病心率变异性及其预后分析. *心血管康复医学杂志*, 2001, 10:66-68.
- [3] 胡家庭,濮艳姑. 急性心肌梗死患者心率变异性临床分析. *武警医学*, 1998, 9:8-10.
- [4] 郭继鸿. 窦性心律震荡现象. *临床心电学杂志*, 2003, 12:49-54.
- [5] Moore RK, Groves DG, Barlow PE, et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8:585-590.
- [6] Wichterle D, Melenovsky V, Malik M. Mechanisms involved in heart rate turbulence. *Card Electrophysiol Rev*, 2002, 6:262-266.
- [7] Lin LY, Lai LP, Lin JL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13:427-431.
- [8] Wichterle D, Melenovsky V, Malik M. Mechanisms involved in heart rate turbulence. *Card Electrophysiol Rev*, 2002, 6:262-266.
- [9] Kruges S, Filzmaier K, Graf J, et al. QRS prolongation on surface ECG and brain natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *J Inter Med*, 2004, 255:206-212.