

碎裂 QRS 波群在心脏再同步化治疗中的研究进展

马米尔 李锐洁

(昆明医科大学第一附属医院心血管内科, 云南 昆明 650500)

【摘要】心力衰竭是 21 世纪最严重的心血管问题,是各种心脏病的严重表现和终末阶段,其发病率、病死率和再住院率均高。心脏再同步化治疗是目前治疗心脏失同步心力衰竭的重要方法,可改善心力衰竭患者的生活质量,降低病死率和减少心脏性猝死的发生,其治疗反应性的有无与碎裂 QRS 波群的出现相关。碎裂 QRS 波群是心脏病患者心电图上出现的心室除极异常的一个指标,研究发现它与多种心脏疾病有关。现就碎裂 QRS 波群在心脏再同步化治疗患者中的研究认识发展及现状做一总结。

【关键词】心力衰竭;碎裂 QRS 波群;心脏再同步化治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.021

Fragmented QRS Complex in Cardiac Resynchronization Therapy

MA Mier, LI Ruijie

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China)

【Abstract】Heart failure is the most serious cardiovascular problem in the 21st century, which is the terminal stage of various heart diseases, and its incidence rate, mortality and rehospitalization rate are high. Cardiac resynchronization therapy is currently an important method for the treatment of cardiac non-synchrony heart failure, which can improve the quality of life of patients with heart failure, reduce the mortality and the occurrence of sudden cardiac death. The response of the treatment is inconstant, which is related to the occurrence of fragmented QRS complex. Fragmented QRS complex is an indicator of abnormal ventricular depolarization on the electrocardiogram of patients with heart disease and has been found to be associated with a variety of heart diseases. This paper reviews the development and current situation of the study on fragmented QRS complex in patients with cardiac resynchronization therapy.

【Key words】Heart failure; Fragmented QRS complex; Cardiac resynchronization therapy

心力衰竭(心衰)是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变,使心室收缩和/或舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征,主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血和外周水肿)等^[1]。心衰是心血管疾病中的最后一个难点,预后极差。尽管当前医疗技术的进步改善了心衰的预后,但其再住院率和死亡率仍然很高。目前心衰患者有 17%~27% 在出院 30 d 内再住院,50% 在 6 个月内再住院^[2-3],5 年病死率>50%。据国外统计,所有患者住院治疗费用中,心衰患者的治疗费用占比巨大,对医疗资源的使用也是超负荷,给患者、家庭和社会带来了沉重负担。

许多心衰患者存在心室收缩不同步,主要表现为心室内、左右心室间和房室间,由于心室不同步收缩,

导致室间隔的矛盾运动和二尖瓣反流,进一步降低心输出量,加重心衰症状。

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是现在用于治疗伴心室收缩不同步重度心衰的主要方法,通过心房-双心室起搏使心房和心室收缩及舒张相继性次序得到恢复。CRT 能改善心脏解剖重构及电学重构,降低心血管事件发生率,使患者症状改善,降低死亡率和提高生活质量^[4]。2016 年 ESC 公布的心衰诊断和治疗指南中, CRT 被推荐用于接受了最佳药物治疗后,仍有症状的窦性心律心衰患者,且 QRS 波群时限 ≥ 150 ms、QRS 波群形态为左束支传导阻滞和左室射血分数 $\leq 35\%$,作为 I A 类推荐^[5],以改善症状,降低发病率和死亡率。

对 CRT 治疗效果的评估主要就解剖重构和电学

重构两方面,对于解剖重构主要采用影像学方法,如超声心动图,测量左室舒张末期内径和左室射血分数等。电学重构时心脏传导系统障碍,房室传导阻滞,心室去极化延迟。后者在体表心电图上表现为 QRS 波群时限或形态改变,而 QRS 波群时限及其形态改变对于 CRT 治疗产生反应与否尤为重要^[6]。

尽管这种治疗方式取得了很大成功,但在 CRT 治疗中,即使严格按照指南挑选患者,仍有一部分患者治疗效果不明显或达不到预期作用^[7]。对于 CRT 治疗患者出现的这种反应性不确定的情况,需寻求一种标记。

虽有大部分接受治疗的患者会从 CRT 受益,但也有一部分患者表现出无反应,根据不同标准^[8],无反应的患者为 20% ~ 40%。有研究证明^[9-11],由体表常规 12 导联心电图上 QRS 波群形态改变所定义的碎裂 QRS 波群(fragmented QRS complex, fQRS),出现 fQRS 对左室功能障碍患者各种心脏事件有预测价值。在 CRT 无应答的患者中许多出现了 fQRS。

1 fQRS 的定义

fQRS 的定义采用 Das 于 2006 年提出的定义:在静息 12 导联体表心电图上连续 2 个导联出现额外的 R 波(R')或 S 波最低点出现顿挫或出现多于 1 个 R' 波(滤波器 0.16 ~ 100 Hz, AC 滤波 60 Hz,纸速 25 mm/s 和 10 mm/mV)。若 QRS 波群增宽,则 fQRS 定义为:在静息 12 导联体表心电图上连续 2 个导联出现伴或不伴 Q 波的不同形态的 RSR' 波形,伴 2 个以上 R 波(R')或 R 波出现 2 个以上顿挫,或 S 波升支或降支出现 2 个以上顿挫^[12]。心肌损伤和/或缺血导致心室不均匀活化解释了 QRS 波群在 12 导联心电图上碎裂的机制^[13]。不同形态的 fQRS 是由去极化过程中 QRS 波群在受损心肌或缺血心肌区域内外的传导引起,并且这取决于受损区和缺血区在心室的范围和位置^[14]。

2 fQRS 的研究与应用

fQRS 与心内膜下心肌纤维化和心肌瘢痕相关^[12,15]。研究^[16]发现,fQRS 可作为冠心病中心肌瘢痕的一种标志物。在 Bonakdar 等^[17]一项关于 79 例冠状动脉完全闭塞患者的研究中,侧支循环不良患者 fQRS 出现率明显高于侧支循环好的患者,fQRS 对心肌瘢痕识别的敏感性为 89.4%,特异性为 87.5%。逻辑回归分析显示,在冠状动脉完全闭塞患者中,fQRS 的存在与侧支循环不良和心肌瘢痕呈显著独立关系。

另外 fQRS 与急性心肌梗死患者的死亡风险增加有关^[18]。Das 等^[12]的研究中,平均随访 5.5 年,约 1/3 出现 fQRS 的患者死亡,约 1/4 的无 fQRS 患者死亡。

这意味着,与不出现 fQRS 者相比,存在 fQRS 患者的全因死亡率显著增高。

Sinha 等对 fQRS 与心肌病的研究,纳入了 226 例非缺血性心肌病患者接受 fQRS 检查。所有患者中,112 例患者有 fQRS (49.5%),以男性居多(男性:女性 = 71 : 29)。大部分患者为 NYHA 心功能 II 级。fQRS 的敏感性为 84.6%,特异性为 80.3%,阳性预测值为 78.6%,阴性预测值为 85.9%。在 104 例明显的非同步化运动患者中,共 88 例(84.6%)在非同步阶段有 fQRS。据此,发现 fQRS 可作为非缺血性心肌病患者心室不同步化的独立预测因子,同时指导此类患者心衰时的 CRT 治疗。

Pei 等^[11]在探讨心电图 J 波和 fQRS 间的关系时,在 1 570 例慢性心衰患者中,平均随访 36 个月,438 例(27.89%)死亡,其中 158 例(35.84%)为心脏性猝死,研究表明在缺血性心肌病患者中 fQRS 的存在被看作是一种高心脏性猝死的独立预测因子。因此,心电图导联中存在 fQRS 可作为慢性心衰患者心脏性猝死的独立预测因子。

Bekar 等^[19]研究发现,在 200 例高血压患者中监测心电图 fQRS 及心律失常的发生,与健康人群相比,高血压患者的 fQRS 的发生率显著增高(67% vs 9.2%, $P < 0.001$)。fQRS 可用于复杂室性心律失常的危险分层和心脏性猝死,尤其是高血压伴左室肥大患者。

3 fQRS 与心衰

Ozcan 等^[20]在对失代偿的收缩性心衰患者住院期间狭窄的 fQRS 对预后意义的研究中,对因心衰失代偿而住院的患者进行了回顾性分析,评价心血管事件、心脏性猝死和心衰再住院率。将 227 例患者分为 fQRS 阳性和 fQRS 阴性两组,平均随访 5 年,得出心电图上的 fQRS 与 NYHA 心功能分级显著相关,在多变量 Cox 比例风险分析中,窄 fQRS 是心血管死亡率的独立预测指标。狭窄的 fQRS 的存在与住院期间失代偿的心衰患者 NYHA 心功能分级较差有关。

同时,有报道不同人群心电图出现 fQRS 均预示着更高的心衰发生率。Korhonen 等^[21]的研究中,对近期心肌梗死和左室射血分数降低的 158 例患者进行心电图监测。在平均 50 个月的随访中,15 例患者发生心脏死亡,23 例因心衰住院,fQRS 与两者的发生明显相关。因此,心肌梗死后患者 fQRS 的增加预示着心脏死亡和心衰进展。

其次,fQRS 还与左室舒张功能障碍患者的心衰发生率相关。Onoue 等^[22]分析了 239 例左室舒张功能障碍患者的 12 导联心电图。根据是否存在 fQRS 将

患者分为两组。88 例患者有 fQRS (fQRS 组), 151 例患者无 fQRS (非 fQRS 组)。fQRS 组中有心衰的患者百分比显著高于非 fQRS 组。fQRS 组的脑钠肽和高敏肌钙蛋白 T 的水平显著高于非 fQRS 组。在单因素逻辑回归分析中, fQRS 与左室舒张功能障碍患者心衰的存在有关。多元逻辑回归分析确定 fQRS 和脑钠肽为射血分数保留性心衰的独立指标。

4 fQRS 与 CRT 间的相互关系

有研究指出, fQRS 可能与 CRT 治疗的反应性有关。CRT 有反应在超声心动图中定义为: 随访 6 个月, 左室收缩期末容积减少 $\geq 15\%$ [23]。Celikyurt 等 [24] 的研究发现在所有 67 例患者中, 39 例 (58%) 出现 CRT 应答, 28 例对 CRT 无反应。在随访 6 个月时, CRT 应答患者组的 23 例出现了 fQRS, CRT 无应答患者组中 26 例出现了 fQRS。据此, 排除混杂因素后, fQRS 与 CRT 的反应性有关。

在左室不同步患者中, CRT 应答与心肌瘢痕组织的程度有关 [25-26]。心肌瘢痕引起心室不同步活动, 并与 QRS 时限和形态有关, 最终在心电图上表现出传导延迟或 fQRS [27]。此前有研究 [28] 证明, 增加的 fQRS 与先前的心肌梗死、心室扩大和射血分数降低有关。因此, fQRS 可帮助预测 CRT 患者有无应答。

Celikyurt 等 [29] 研究对 53 例心衰患者进行 CRT 治疗, 然后评估 fQRS。17 例患者 (32%) 出现了 fQRS, 发现接受 CRT 治疗后, 无 fQRS 出现的患者心功能、左室舒张末期容积、左室射血分数和心室间机械延迟时间等指标的改善均优于出现 fQRS 的患者。

Assadian 等 [30] 对 65 例接受 CRT 治疗的心衰患者进行研究。27 例 (41.5%) 基础心电图有 fQRS, 46 例 (70.8%) 对 CRT 的反应性明显升高, 平均左室射血分数明显升高, 左室舒张末期容积明显降低。将在进行 CRT 治疗前有严重心衰的患者分为有 fQRS 组和无 fQRS 组, 在逻辑回归分析中, fQRS 的存在与 CRT 的不良反应显著相关。缺乏 fQRS 是 CRT 反应性的一个预测因子。

5 fQRS 对 CRT 患者的作用及影响

CRT 是心衰患者治疗的福音, 越来越多的临床研究推动了 CRT 国际和国内指南的更新, 巩固了其作为心衰临床一线治疗的地位。针对不同的心衰类型, CRT 获益的程度不一, 指南给予 CRT 治疗的推荐程度有所差异, 需临床医生进行深入的了解和思考。

多种超声技术证实, 机械运动不同步与 QRS 波群时限正相关。多项临床研究和荟萃分析显示, CRT 可减少 QRS 波群时限 ≥ 150 ms 患者死亡或心衰导致住院, 但对于 QRS 波群时限 < 150 ms 的心衰患者部分研

究疗效不明。亚组分析证实, QRS 波群时限 < 150 ms 是 CRT 治疗无效的主要危险因素。同时不可忽视 QRS 波群形态对 CRT 治疗反应性的预测价值。Celikyurt 等 [31] 的研究评估了 fQRS 的发作对 CRT 反应的重要性, 对 38 例行 CRT 治疗的心衰患者在 12 导联心电图上出现 fQRS 的前瞻性收集数据单中心回顾性分析有反应者 (24 例患者, 63%) 和无反应者的基线临床和超声心动图表现无统计学差异, 除了 fQRS 持续时间较长外, 对 CRT 无反应的患者 fQRS 持续时间与总 QRS 波群持续时间之比增加, Q 波至 QRS 波群碎裂开始的时间间隔缩短。提示 QRS 波群开始到出现 fQRS 波的缩短时间是一种简单的心电图指标, 可预测对 CRT 无反应的患者。

综上所述, fQRS 可能与心衰的发生、治疗和预后均有密切联系, 应当引起足够重视。fQRS 对 CRT 患者治疗的反应性有预测价值, 因此可作为筛选 CRT 治疗患者的指标。同时, 出现 fQRS 可认为 CRT 治疗后出现相关心血管事件危险性增加。关注心衰患者心电图 QRS 波群是否存在 fQRS 对其接受治疗及预后积极作用。

参考文献

- [1] 谭漪扬, 周建中. 慢性心力衰竭治疗新进展——LCZ696[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(1): 42-45.
- [2] Ghosh RK, Ball S, Prasad S, et al. Depression in heart failure: intricate relationship, pathophysiology and most update evidence of interventions from recent clinical studies[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 170-177.
- [3] Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalization among patients in medicare fee-for-service program[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1418-1428.
- [4] Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Sustained benefit of cardiac resynchronization therapy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(3): 298-302.
- [5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the 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 J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [6] Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or QRS morphology: what really matters in cardiac resynchronization therapy? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(9): 1104-1117.
- [7] Vidal B, Sitges M, Delgado V, et al. Influence of cardiopathy etiology on responses to cardiac resynchronization therapy [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2007, 60(12): 1264-1271.
- [8] Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(9): 1524-1576.
- [9] Chatterjee S, Changawala N. Fragmented QRS complex: a novel marker of cardiovascular disease[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(2): 68-71.
- [10] Cheema A, Khalid A, Wimmer A, et al. Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*,

- 2010,3(4):339-344.
- [11] Pei J, Li N, Gao Y, et al. The J wave and fragmented QRS complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure [J]. *Europace*, 2012, 14(8):1180-1187.
- [12] Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease [J]. *Heart Rhythm*, 2007, 4(11):1385-1392.
- [13] Flowers NC, Horan LG, Thomas JR, et al. The anatomic basis for high-frequency components in the electrocardiogram [J]. *Circulation*, 1969, 39(4):531-539.
- [14] Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(3 suppl):S8-S14.
- [15] Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, et al. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval [J]. *Echocardiography*, 2011, 28(1):62-68.
- [16] Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2006, 113(21):2495-2501.
- [17] Bonakdar H, Moladoust H, Kheirkhah J, et al. Significance of a fragmented QRS complex in patients with chronic total occlusion of coronary artery without prior myocardial infarction [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(2):106-112.
- [18] Das MK, Michael MA, Suradi H, et al. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(12):1631-1637.
- [19] Bekar L, Kalcik M, Kilci H, et al. Presence of fragmented QRS may be associated with complex ventricular arrhythmias in patients with essential hypertension [J]. *J Electrocardiol*, 2019, 55:20-25.
- [20] Ozcan S, Cakmak HA, Ikitimur B, et al. The prognostic significance of narrow fragmented QRS on admission electrocardiogram in patients hospitalized for decompensated systolic heart failure [J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36(9):560-564.
- [21] Korhonen P, Husa T, Konttila T, et al. Fragmented QRS in prediction of cardiac deaths and heart failure hospitalizations after myocardial infarction [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010, 15(2):130-137.
- [22] Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, et al. Fragmented QRS complex is a diagnostic tool in patients with left ventricular diastolic dysfunction [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(4):563-567.
- [23] Lin GM, Li YH, Chu KM, et al. Prevalence and characteristics of patients with clinical improvement but not significant left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy [J]. *Am Heart J*, 2011, 161(4):e21.
- [24] Celikyurt U, Karauzum K, Sahin T, et al. Association between resolution of fragmented QRS and response to cardiac resynchronization therapy [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2015, 20(2):126-131.
- [25] Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy [J]. *Am Heart J*, 2007, 153(1):105-112.
- [26] Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(1):33-41.
- [27] Aslani A, Tavoosi A, Emkanjoo Z. Diffuse fragmented QRS as an index of extensive myocardial scar [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2010, 10(1):67-68.
- [28] Sha J, Zhang S, Tang M, et al. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011, 16(3):270-275.
- [29] Celikyurt U, Agacdiken A, Sahin T, et al. Relationship between fragmented QRS and response to cardiac resynchronization therapy [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 35(3):337-342.
- [30] Assadian Rad M, Tabarzan Baboli N, Barzigar A, et al. The role of the fragmented QRS complexes on a routine 12-lead ECG in predicting non-responsiveness to cardiac resynchronization therapy [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(3):204-208.
- [31] Celikyurt U, Açar B, Karauzum I, et al. Shorter time to begin of QRS fragmentation predicts non-response to cardiac resynchronization therapy in non-ischemic heart failure patients [J]. *Rev Clin Esp*, 2019, 219(5):243-250.

收稿日期:2019-11-06

(上接第 526 页)

- [25] Song S, Carr SG, McDermott KM, et al. STIM2 (stromal interaction molecule 2)-mediated increase in resting cytosolic free Ca^{2+} concentration stimulates PASMC proliferation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Hypertension*, 2018, 71(3):518-529.
- [26] Wang C, Wang J, Zhao L, et al. Sildenafil inhibits human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation by decreasing capacitative Ca^{2+} entry [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108(1):71-78.
- [27] Esemuede N, Lee T, Maier KG, et al. Lovastatin inhibits thrombospondin-1-induced smooth muscle cell chemotaxis [J]. *J Surg Res*, 2011, 168(1):149-154.
- [28] Huetsch JC, Walker J, Udem C, et al. Rho kinase and Na^+/H^+ exchanger mediate endothelin-1-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(9):e13698.
- [29] 吴珊珊, 刘平先, 刘斌, 等. RhoA/ROCK 通路在肺动脉高压中的作用及抑制剂的临床研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6):1061-1064.
- [30] Gien J, Tseng N, Seedorf G, et al. Endothelin-1-Rho kinase interactions impair lung structure and cause pulmonary hypertension after bleomycin exposure in neonatal rat pups [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(6):L1090-L1100.
- [31] Ohanian J, Forman SP, Katzenberg G, et al. Endothelin-1 stimulates small artery VCAM-1 expression through p38MAPK-dependent neutral sphingomyelinase [J]. *J Vasc Res*, 2012, 49(4):353-362.
- [32] Lambers C, Roth M, Zhong J, et al. The interaction of endothelin-1 and TGF- β 1 mediates vascular cell remodeling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e73399.

收稿日期:2019-10-18