

# 碎裂 QRS 波对心脏再同步治疗无反应的预测价值

吕 钢<sup>1,2</sup> 陈康玉<sup>1,3</sup> 严 激<sup>1,3</sup> 胡 凯<sup>1,3</sup>

**摘要** 目的 探讨碎裂 QRS 波 (fQRS) 对心脏再同步治疗 (CRT) 无反应的预测价值。方法 选择 150 例患者,按心电图是否有 fQRS 分为 fQRS 组和无 fQRS 组。CRT 术前及术后 6 个月行纽约心功能分级、心电图和超声心动图检查。以术后 6 个月时心功能分级改善 I 级以上或左室射血分数 (LVEF) 增加  $\geq 5\%$  作为 CRT 有反应的标准,未达到该标准或患者心源性死亡定义为 CRT 无反应。用单因素和多因素 Logistic 回归分析 fQRS 对 CRT 无反应的预测价值。结果 ① fQRS 组较无 fQRS 组 CRT 无反应发生率高 (52.6% vs 18.7%  $P < 0.01$ )。② 单因素及多因素 Logistic 回归分析均提示 fQRS 是 CRT 无反应的独立危险因素。结论 fQRS 对 CRT 无反应有一定的预测价值。

**关键词** 心力衰竭;碎裂 QRS 波;心脏再同步治疗;心电图  
中图分类号 R 541.61

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)04-0500-04

研究<sup>[1]</sup>证实心脏再同步治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 能改善慢性心力衰竭 (简称心衰) 患者的临床症状,降低其住院率和死亡率。然而,尽管严格按照现行指南选择患者,术后优化技术不断提高,CRT 无反应发生率仍约 30% ~ 50%。因此,研究更有效的指标预测 CRT 无反应对合理筛选患者、提高 CRT 有效率有重要意义。近年来,碎裂 QRS 波 (fragmented QRS, fQRS) 的意义逐渐被认识。研究<sup>[2]</sup>表明 fQRS 与心肌瘢痕和心肌纤维化有关。而心肌瘢痕和心肌纤维化是 CRT 无反应的重要原因之一<sup>[3-5]</sup>,推测 fQRS 与 CRT 疗效密切相关。该研究对单中心 150 例 CRT 患者进行分析,旨在探讨 fQRS 对 CRT 疗效的预测价值。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选择 2008 年 12 月 ~ 2013 年 8 月在安徽医科大学附属省立医院心内科接受 CRT 的

150 例患者,其中男 93 例,女 57 例,年龄 20 ~ 87 (61.74 ± 13.03) 岁。入选标准:心衰规范化药物治疗后纽约心功能分级 (NYHA 分级) III ~ IV 级、QRS 时限  $\geq 120$  ms,左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 35\%$ ,窦性心律或心房颤动 (房颤)。术前收集患者基本信息,行心电图和超声心动图等检查。术后 6 个月对患者心功能分级、心电图和超声心动图进行随访。

**1.2 心电图分析及分组** 选择 II、V1 和 V6 导联最宽的 QRS 波,测量 3 个 QRS 时限,取其平均值为最终 QRS 时限。本研究入选患者的 QRS 时限均  $\geq 120$  ms,所以 fQRS 定义为在 2 个或以上相邻导联上 QRS 波呈现多形性 RSR' 形,包括  $> 2$  个 R (R') 波,或为 R 波切迹  $> 2$  个,或 S 波升支或降支中切迹  $> 2$  个,可伴有或不伴有 Q 波<sup>[6]</sup>。根据心电图是否有 fQRS 分为 fQRS 组和无 fQRS 组。

**1.3 超声心动图检查** 术前和术后 6 个月行超声心动图检查。应用 Philips IE 33 超声诊断仪,选择 3.5 MHz 探头;在胸骨旁和心尖部取标准心脏长轴二腔和四腔心切面,二维和彩色多普勒记录根据触发 QRS 波群的数据,用 Simpson 法计算 LVEF。术后在心脏超声指导下根据 E、A 分离情况优化 AV 间期,根据经主动脉瓣血流速度积分优化 VV 间期。

**1.4 有效性评估** 以术后 6 个月时心功能分级改善  $\geq$  I 级或 LVEF 绝对值增加  $\geq 5\%$  定义为 CRT 应答;未达到应答标准者定义为 CRT 无反应。患者心源性死亡也定义为 CRT 无反应。

**1.5 CRT 装置植入** 患者平卧位,常规消毒铺巾。局部麻醉下穿刺左锁骨下静脉或左头静脉切开,送入导引钢丝。确认导引钢丝进入下腔静脉后送入左心室递送系统。操纵电生理导管进入冠状静脉窦,逆行造影暴露冠状静脉走行,确定靶静脉。经冠状静脉窦将左室电极导线置入靶静脉。测定阈值,确定 10 V 高压输出无膈神经刺激。再先后放置右心房、右心室电极导线。最后将左心室导线外鞘管撕开,连接导线与起搏器并固定,将起搏器置入囊袋中。逐层缝合切口。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件进行分析,计数资料以例数 ( $n$ ) 或百分数 (%) 表示,计量资料

2015-01-05 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研重点项目 (编号:2010A002)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学附属省立医院心内科,合肥 230001

<sup>2</sup>安徽省宁国市人民医院心内科,宁国 242300

<sup>3</sup>安徽省心血管病研究所,合肥 230001

作者简介:吕 钢,男,硕士研究生,主治医师;

严 激,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail: Yanji11111@126.com

以  $\bar{x} \pm s$  表示。计数资料分析采用  $\chi^2$  检验, 计量资料分析采用独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验。单因素 Logistic 回归分析 fQRS 对 CRT 无反应的预测价值。鉴于 CRT 无反应是多因素作用的结果, 为了校正其他已知危险因素, 进行多因素分析。

## 2 结果

**2.1 基线资料** 两组患者年龄、性别、缺血性心肌病 (ischemic cardiomyopathy, ICM) 及非缺血性心肌病 (non ischemic cardiomyopathy, NICM) 患者例数、高血压、糖尿病、NYHA 分级、LVEF、左室舒张末内径、QRS 时限、血肌酐、肺动脉压等资料以及术前  $\beta$  受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin-receptor blocker, ARB) 等药物治疗情况差异无统计学意义。见表 1。

表 1 一般资料及药物治疗情况

	fQRS 组 (n=38)	无 fQRS 组 (n=112)	P 值	$t/\chi^2$ 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$ )	61.29 ± 14.54	61.89 ± 12.55	0.81	0.25
男性/女性(n)	28/10	65/47	0.86	2.95
ICM/NICM(n)	6/32	16/96	0.82	0.05
高血压病[n(%)]	22(57.89)	70(62.50)	0.61	0.25
糖尿病[n(%)]	9(23.68)	37(33.04)	0.28	1.17
NYHA 分级( $\bar{x} \pm s$ )	3.42 ± 0.50	3.33 ± 0.47	0.32	-1.01
LVEF(% $\bar{x} \pm s$ )	29.26 ± 4.91	27.76 ± 5.26	0.12	-1.55
左室舒张末内径(mm $\bar{x} \pm s$ )	72.26 ± 9.92	71.13 ± 12.55	0.61	-0.51
QRS 时限(ms $\bar{x} \pm s$ )	143.95 ± 22.37	149.20 ± 23.53	0.23	1.20
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ $\bar{x} \pm s$ )	83.13 ± 24.75	92.96 ± 36.43	0.07	1.86
肺动脉压(kPa $\bar{x} \pm s$ )	6.05 ± 2.32	6.54 ± 2.51	0.29	1.06
永久性房颤[n(%)]	10(26.32)	16(14.29)	0.09	2.87
$\beta$ 受体阻滞剂[n(%)]	29(76.32)	93(83.04)	0.36	0.84
利尿剂[n(%)]	27(71.05)	92(82.14)	0.15	2.13
ACEI 或 ARB[n(%)]	33(86.84)	90(80.36)	0.37	0.81

**2.2 两组患者 CRT 疗效** CRT 后 6 个月内共有 4 例患者死亡, 其中 1 例于无 fQRS 组术后 4 d 心衰加重死亡; 3 例为猝死, 均发生于 fQRS 组。术后 6 个月无 fQRS 组患者 NYHA 分级改善 ( $P < 0.01$ ), LVEF 提高 ( $P < 0.01$ ); fQRS 组患者 NYHA 分级无明显改善 ( $P = 0.06$ ), LVEF 无明显提高 ( $P = 0.08$ )。见图 1。无 fQRS 组 18.7% 患者 CRT 无反应, fQRS 组 52.6% 患者 CRT 无反应, 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。另外, fQRS 组有 17 例患者在  $\geq 3$  个心电图导联上存在 fQRS。对 fQRS 数目  $\geq 3$  个和  $< 3$  个的亚组分析发现, fQRS  $\geq 3$  亚组 NYHA 的改善不如 fQRS  $< 3$  亚组 ( $P < 0.05$ ), 但 LVEF

的改善两亚组之间差异无统计学意义。见图 2。

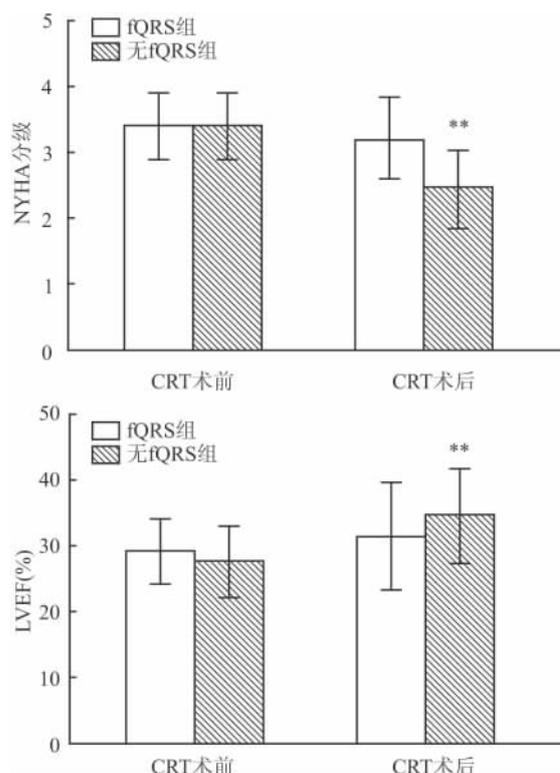


图 1 两组患者 CRT 前后 NYHA 和 LVEF 改善情况与无 fQRS 组 CRT 术前比较: \*  $P < 0.01$

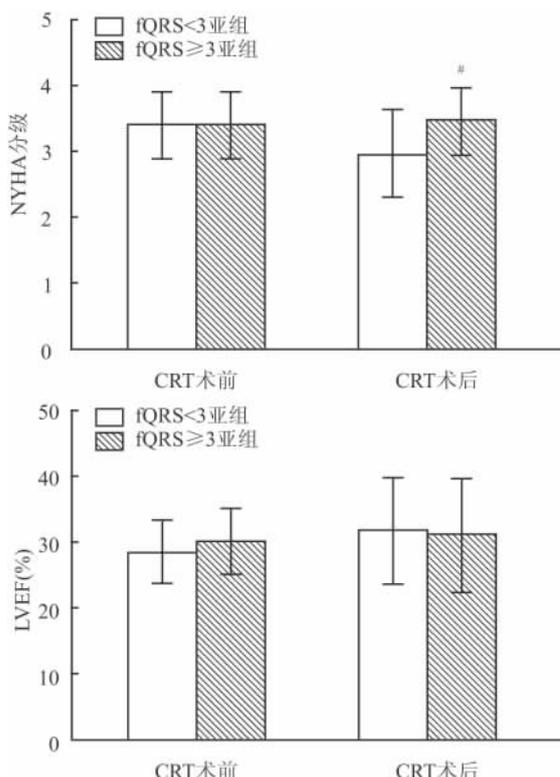


图 2 两个亚组患者 CRT 前后 NYHA 分级和 LVEF 情况与 fQRS  $< 3$  亚组 CRT 术后比较: #  $P < 0.05$

**2.3 fQRS 对 CRT 无反应的预测价值** 单因素 Logistic 回归分析提示,心电图上存在 fQRS 是预测 CRT 无反应的独立危险因素( $OR = 2.64$ , 95% 可信区间:1.26 ~ 5.54,  $P < 0.05$ )。由于 CRT 无反应是多因素作用的综合结果,结合现有的临床研究证据,对患者 CRT 无反应情况进行多因素分析。以 CRT 是否有反应为因变量,CRT 无反应 = 1,CRT 有反应 = 0。相关危险因素为自变量,变量的具体赋值情况为 fQRS:有 = 1,无 = 0;性别:男性 = 1,女性 = 0;心衰病因:ICM = 1,NICM = 0;QRS 时限: < 150 ms = 1,  $\geq 150$  ms = 0;NYHA 分级:IV 级 = 1,III 级 = 0;血肌酐:  $\geq 133 \mu\text{mol/L} = 1$ , < 133  $\mu\text{mol/L} = 0$ ;肺动脉压:  $\geq 6.67 \text{ kPa} = 1$ , < 6.67 kPa = 0;左室电极位置:非侧后壁 = 1,侧后壁 = 0。分析显示,fQRS 仍然是 CRT 无反应的独立预测因子( $OR = 2.55$ , 95% 可信区间:1.07 ~ 6.06,  $P < 0.01$ )。其他危险因素依次为肺动脉压力( $OR = 3.38$ )、血肌酐水平( $OR = 3.20$ )、QRS 时限( $OR = 2.99$ )、ICM ( $OR = 2.68$ )。fQRS 预测 CRT 无反应有较高的正确率(74.00%)、特异度(83.49%)和阴性预测值(81.25%),但灵敏度较低(48.78%)。

### 3 讨论

本研究结果表明,fQRS 是慢性心衰患者 CRT 无反应的独立预测因素,无 fQRS 患者更易从 CRT 中获益。CRT 改善患者预后的重要机制是改善患者的心脏不同步。但研究<sup>[7]</sup>表明,无论是反应机械不同步的指标如组织多普勒和三维超声,还是反应电不同步的指标如 QRS 时限<sup>[8]</sup>,都难以足够准确预测 CRT 有效性;迫切需要寻找其他更加准确的指标,以共同筛选患者、进一步提高 CRT 疗效。通过检测心肌瘢痕和心肌纤维化,可能对预测 CRT 无反应有重要意义;但其检测手段(如正电子发射计算机断层显像、单光子发射计算机断层成像等)往往技术复杂、费用昂贵,难以在 CRT 患者中普及。fQRS 是近年来心肌瘢痕和心肌纤维化研究中的热点之一,研究<sup>[2,6,9]</sup>表明,其能在一定程度上反应心肌瘢痕和心肌纤维化。研究<sup>[2]</sup>显示,fQRS 是诊断心肌梗死以及心肌瘢痕的重要指标,而且 fQRS 常按照冠状动脉主支向心肌供血区域相对应的导联分布。研究<sup>[9]</sup>显示,fQRS 与 NICM 的心肌纤维化密切相关。心肌瘢痕、心肌纤维化导致心脏除极不均一,从而使心室内的除极向量不断变化,在心电图上记录到 fQRS。因此,理论上 fQRS 可以预测 CRT 无反

应。

本研究结果证实了上述理论分析,fQRS 组患者 CRT 无反应率明显高于无 fQRS 组;单因素及多因素回归分析均表明 fQRS 是 CRT 无反应的独立预测因素。对 fQRS 数目的亚组分析表明,fQRS  $\geq 3$  亚组 CRT 后心功能的改善不如 fQRS < 3 亚组;提示 fQRS 分布越广泛,CRT 疗效越差。另外,本研究中共有 4 例患者死亡,其中 3 例为猝死,均发生于 fQRS 组置入心脏再同步治疗起搏器;提示 fQRS 可能与心衰患者发生恶性心律失常有关。国外也有 fQRS 与 CRT 无反应的报道<sup>[10-12]</sup>。研究<sup>[10-11]</sup>显示无 fQRS 组 CRT 术后 NYHA 分级、左室舒张末内径、LVEF、心室间机械延迟时间等各项指标的改善明显优于有 fQRS 组。而且 fQRS 在心电图各导联分布越广泛,CRT 疗效越差,与本研究结果一致,进一步证实了 fQRS 与 CRT 无反应的关系。但 Rickard et al<sup>[12]</sup>发现 fQRS 与 CRT 无反应无关,与本研究结果有较大差异。分析其原因可能为以下因素:① 本研究中 ICM 患者较少,仅占 19.5%,而研究<sup>[12]</sup>中 ICM 患者占 52.6%;② 研究<sup>[12]</sup>中 CRT 是否有效的判断标准与本研究不同。

fQRS 与 CRT 无反应相关的机制可能有:① fQRS 反应心肌瘢痕及心肌纤维化。首先,心肌瘢痕和纤维化会降低左室电极的起搏效率并阻碍 CRT 后的机械再同步<sup>[4]</sup>,导致 CRT 无反应;其次,CRT 只能逆转非瘢痕组织区域的心室重构,如果瘢痕组织广泛,CRT 将难以逆转心室重构,CRT 疗效差<sup>[13]</sup>;再次,心肌瘢痕和心肌纤维化可能会影响左室及右心室电极置入理想位置<sup>[5,14]</sup>而导致不良预后;最后,植入心脏再同步治疗除颤器患者右室电极周围的心肌瘢痕甚至可能影响到除颤成功率,从而影响 CRT 疗效<sup>[5]</sup>。② fQRS 反应心脏除极和传导功能异常,使折返、自律性异常容易发生,可能会导致恶性心律失常及心源性猝死<sup>[15]</sup>,从而导致不良预后。推测在一定范围内,fQRS 可以作为预测 CRT 无反应的重要指标。

### 参考文献

[1] 宇 霏,严 激,安春生,等.基于腔内心电图和超声优化心脏再同步治疗的相关性研究[J].安徽医科大学学报 2010 45(5): 727-8.  
 [2] Das M K, 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):2495-501.  
 [3] Gorcsan J 3rd. Finding pieces of the puzzle of nonresponse to car-

- diac resynchronization therapy [J]. *Circulation* 2011 ,123 (1) :10-2.
- [4] Chalil S , Stegemann B , Muhyaldeen S A , et al. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy [J]. *Pacing Clin Electrophysiol* , 2007 ,30 (10) :1201-9.
- [5] Bleeker G B , Kaandorp T A , Lamb H J , et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy [J]. *Circulation* , 2006 , 113 (7) :969-76.
- [6] Das M K , Suradi H , Maskoun W , et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol* , 2008 ,1 (4) :258-68.
- [7] Abraham T P , Olsen N T. QRS width and mechanical dyssynchrony for selection of patients for cardiac resynchronization therapy: one can't do without the other [J]. *JACC Cardiovasc Imaging* , 2010 ,3 (2) :141-3.
- [8] Dupont M , Rickard J , Baranowski B , et al. Differential response to cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration [J]. *J Am Coll Cardiol* , 2012 ,60 (7) :592-8.
- [9] 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) :62-8.
- [10] 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) :337-42.
- [11] Celikyurt U , Agacdiken A , Sahin T , et al. Number of leads with fragmented QRS predicts response to cardiac resynchronization therapy [J]. *Clin Cardiol* , 2013 ,36 (1) :36-9.
- [12] Rickard J , Zardkoohi O , Popovic Z , et al. QRS fragmentation is not associated with poor response to cardiac resynchronization therapy [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011 ,16 (2) :165-71.
- [13] Yu C M , Bleeker G B , Fung J W , et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy [J]. *Circulation* 2005 ,112 (11) :1580-6.
- [14] Wilton S B , Shibata M A , Sondergaard R , et al. Relationship between left ventricular lead position using a simple radiographic classification scheme and long-term outcome with resynchronization therapy [J]. *J Interv Card Electrophysiol* 2008 ,23 (3) :219-27.
- [15] Brenyo A , Pietrasik G , Barsheshet A , et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012 ,23 (12) :1343-8.

## Predictive value of fragmented QRS on nonresponse to cardiac resynchronization therapy

Lv Gang<sup>1,2</sup>, Cheng Kangyu<sup>1,3</sup>, Yan Ji<sup>1,3</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Cardiology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001; <sup>2</sup>Dept of Cardiology, People's Hospital of Ningguo, Ningguo 242300; <sup>3</sup>Anhui Institute of Cardiovascular Disease, Hefei 230001)

**Abstract Objective** To explore the value of fragmented QRS (fQRS) in predicting the incidence of nonresponse to cardiac resynchronization therapy (CRT). **Methods** One hundred and fifty patients were enrolled in this study. Study populations were divided into fQRS group and non-fQRS group according to the existence of fQRS on electrocardiography (ECG). Before CRT implantation as well as 6 months after implantation, New York Heart Association (NYHA) class, ECG and echocardiography were evaluated. Response to CRT was defined as improvement of at least one NYHA class or improvement of left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\geq 5\%$  6 months after implantation. Patients were defined as nonresponders if they did not reach the prespecified standard or died of cardiac causes. The univariate and multivariate Logistic regression analysis was performed to evaluate the predictive value of fQRS on nonresponse to CRT. **Results** ① Patients in fQRS group had a higher chance of nonresponse to CRT than in non-fQRS group (52.6% vs 18.7%  $P < 0.01$ ). ② Both univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that fQRS was an independent predictor of nonresponse to CRT. **Conclusion** fQRS is valuable in predicting the incidence of nonresponse to CRT.

**Key words** heart failure; fragmented QRS; cardiac resynchronization therapy; electrocardiography