

- development of myocardial progenitors. *Dev Cell*, 2007, 12(3):403-413
- 18 Kidoya H, *et al*. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J*, 2008, 27(3):522-534
- 19 Kasai A, *et al*. Retardation of retinal vascular development in apelin-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(10):1717-1722
- 20 Tiani C, *et al*. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *J Hepatol*, 2009, 50(2):296-305
- 21 Takakura N, H Kidoya. Maturation of blood vessels by haematopoietic stem cells and progenitor cells: involvement of apelin/APJ and angiopoietin/Tie2 interactions in vessel caliber size regulation. *Thromb Haemost*, 2009, 101(6):999-1005
- 22 Kojima Y, T Quertermous. Apelin-APJ signaling in retinal angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(10):1687-1688
- 23 Jones M K, *et al*. Dual actions of nitric oxide on angiogenesis: possible roles of PKC, ERK, and AP-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 318(2):520-528
- 24 Sorli S C, *et al*. Therapeutic potential of interfering with apelin signaling. *Drug Discov Today*, 2006, 11(23-24):1100-1106
- 25 Chun H J, *et al*. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2008, 118(10):3343-3354
- (收稿:2010-04-02)
(修回:2010-06-17)

置入型心脏复律除颤器与心肌梗死后心脏性猝死的一级预防

刘培光 齐向前

急性心肌梗死后的病人面临较高的心脏性猝死的风险,其主要原因是快速性室性心律失常,猝死风险在心肌梗死后1个月内最高^[1]。那些出现心室重构和心力衰竭的病人猝死的风险最大,尽管使用血管转换酶抑制剂及 β 受体阻滞剂能提高缺血性心肌病伴左心室功能不全的临床试验病人的生存率,但是这些病人仍然处于较高的心脏性猝死的巨大风险之中^[2]。尽管对于置入型心脏复律除颤器(ICD)识别和终止致命性室性心律失常的疗效的争议很少,但是仍然存在许多问题^[3]。心肌梗死后心脏性猝死治疗模式主要集中在如何改进危险分层工具以取得最大治疗获益、降低可能的风险并且保持更高的效价比^[4]。

一、ICD治疗快速性室性心律失常

20世纪80年代开始在人体上使用ICD,主要治疗恶性心律失常后复苏的病人。从20世纪90年代开始研究将ICD治疗用于未发生过恶性心律失常的病人的猝死一级预防^[5-7]。

新一代ICD具有分层治疗的功能,即可进行抗心动过速起搏治疗(ATP)、低能量电转复(CV)和高能量的电除颤功能(shock),同时具备抗心动过缓起搏的功能,能够准确识别恶性室性心动过速并进行有

效的终止,从而降低病死率。

何谓心脏性猝死的一级预防?指南指出,在处于猝死的风险之中但是还未出现持续性室性心动过速、心室颤动或者心脏骤停成功复苏等事件的病人上使用ICD治疗^[8]。尽管存在许多问题,但更多的证据支持在心脏性猝死的一级预防中使用ICD。

对心肌梗死后患者死亡模式的分类面临巨大挑战。心脏性死亡的原因是多由于心脏电活动异常(如心脏停搏或者快速性心律失常)和心脏机械活动消失(如心脏破裂或者心脏出口阻塞)。左心室射血分数(LVEF)降低的心力衰竭患者死亡模式与心力衰竭症状(NYHA分级)相关,即心力衰竭进展是NYHAⅣ级心力衰竭病人死亡的主要原因,而NYHAⅡ级心力衰竭病人的死亡主要是猝死(推测为心律失常性死亡)^[9]。随着心力衰竭症状的加重,患者多死于心脏泵衰竭,而少死于心律失常性死亡。一些患者在泵衰竭死亡之前出现短暂的室性心律失常,这种心律失常对电除颤无反应或者在电除颤后出现电活动消失的现象。ICD治疗显著降低心脏性死亡及快速性心律失常性死亡,而对于心力衰竭性或者非心脏性死亡无作用;心脏性和快速性心律失常性病死的降低在NYHAⅡ级心力衰竭患者明显而在NYHAⅢ级心力衰竭患者不明显,而胺碘酮对全因死亡无影响^[10]。

二、ICD 对于心脏性猝死的一级预防的现状

在左心室收缩功能不全的病人置入 ICD 预防猝死的指南是以 MADIT II 和 SCD - HeFT 两个重要临床试验为基础的^[5,7,8,11]。前者入选的病人年龄小于 80 岁、入选前至少 1 个月前患心肌梗死并且 LVEF 小于 30%, 研究结果显示在 20 个月的随访中, 传统治疗(包括抗心律失常药物)和 ICD 治疗组病死率分别为 19.8% 和 14.2%, 与传统治疗组相比, ICD 治疗组的全因死亡的风险比为 0.69, 总死亡风险下降 31%; 后者入选缺血性和扩张型心肌病、LVEF 小于 35%、NYHA II ~ III 级稳定的心力衰竭患者, 并且没有年龄限制, 结果显示: 与安慰剂相比, 胺碘酮治疗对生存率无有益的影响, ICD 治疗降低总病死率 23%, 风险比 0.77。

因而, 指南指出预防性 ICD 置入适应于如下病人^[8]: ①心肌梗死后左心室功能不全、心肌梗死后至少 40 天、LVEF 小于 30% 和 NYHA II ~ III 级心力衰竭(以 MADIT II 研究为基础); ②非缺血性或者缺血性心肌病、LVEF $\leq 35\%$ 和 NYHA II ~ III 级(以 SCD - HeFT 研究为基础)。然而, 将临床试验的研究结果应用到指南, 用于指导临床实践, 有不同的意见。

抗心律失常药物作为对照及 ICD 组大量使用 β 受体阻滞剂。对照组中使用抗心律失常药物, 而后者增加病死率, 导致对照组病死率增高; 同时 ICD 组中使用 β 受体阻滞剂, 而后者降低病死率, 导致 ICD 组病人病死率下降, 结果是药物治疗夸大 ICD 的治疗作用^[12]。

以 LVEF 作为置入标准可靠性差。将 LVEF 小于 30% 或者 $\leq 35\%$ 作为置入 ICD 的标准, 提示 LVEF 可将 SCD 风险分为有或者无, 然而, 在 LVEF 小于 45% 的条件下, 病死率直线上升^[11]。以单一次测定 LVEF 作为置入 ICD 的标准, 忽略了由于测量误差造成的 LVEF 的变异以及生物学及时间因素对测量结果影响(血容量、交感神经等的影响)^[11]。心肌梗死后最初数周, 心室可能发生重大重构而且 EF 有所提高, 因而依据住院早期获取的 EF 值而做出置入 ICD 的决定是值得怀疑的^[13]。由于现有数据及当前指南的局限性, 选择病人接受 ICD 作为猝死的一级预防在临床实践中缺乏统一的意见, 比较合理的做法是先考虑 LVEF, 再综合考虑其他因素如心力衰竭、室性心动过速、QRS 间期大于 120ms 或者 LVEF 进行性恶化^[14]。

筛选猝死高危病人困难。置入 ICD 最理想的情

况是, 所有病人在均电池耗尽之前发生持续性室性心动过速或者心室颤动, 使得病人得到成功治疗。然而, 对于猝死的 ICD 的二级预防中都无法预测下次事件的发生, 更何况从来没有发生过恶性心律失常的一级预防呢? 也就是说, 一级预防的病人多数可能未被 ICD 治疗过。SCD - HeFT 研究显示, 在 5 年随访过程中, 平均每年 ICD 放电率为 7.5%, 而对于恰当的放电即对快速性持续性室速或者室颤放电为 5.1%。

三、ICD 置入的并发症及正确程控

由于 ICD 导线比起搏器硬度较大, 所以发生穿孔的概率更高。由于导体或者绝缘层的断裂、感知导线接头损坏、固定螺钉的松动或者明显的脱位而导致的误感知, 都能导致电噪音的过度感知, 进而出现误放电。研究显示 ICD 置入后随访 8 年, 60% 的导线出现故障^[11]。置入的 ICD 的结构损坏对病人无论是在医学上还是在心理上都产生巨大的不良效应。然而, ICD 故障是不常见的, 某些类型的故障是能够被跟踪或者通过程序重调来更改, 因而, 将来可能发生故障不应该影响是否置入 ICD 的决策^[14]。

既然现有技术还无法正确识别恶性心律失常的高危病人, 对于置入 ICD 的患者, 正确识别心律失常并正确放电十分重要, 因而, 需要充分利用 ICD 的功能特性并根据病人实际正确程控, 最大限度减少误放电。恰当的 ICD 治疗的定义是发放抗心动过速治疗或者针对于室性心动过速或者室颤放电^[15]。误放电在临床试验中很常见, 在 20 ~ 45 个月中, 出现率在 10% ~ 24%^[15]。伴有快速性心室反应的室上性心动过速(包括窦性心动过速、房性心动过速、心房颤动)是误放电的最常见原因。感知到非持续性室性心动过速、膈电位、T 波、远场心房电图、电噪声也导致误放电^[15]。此外, 正确放电治疗使得 38% 的 ICD 置入者经历过焦虑状态, 误放电也影响病人生活质量^[11]。

四、ICD 的置入时的考虑

在 ICD 置入之前, 期待存在一种方法能够利用各种临床资料尽可能识别出将要发生恶性心律失常性猝死的病人, 然而, 现在仍然缺乏这样一个高效的危险分层工具。由于 ICD 置入的高额医疗支出、可能发生的严重并发症、误放电以及不放电, 因而要使得置入 ICD 病人效/价比最高, 还有许多工作要做。

为识别心肌梗死后不久猝死高危的病人, 一直使用有创和无创的危险分层技术, 危险分层技术应该提供判断 SCD 和非 SCD 可能性的信息, 以确定可能有

效的介入治疗措施^[1]。LVEF 一直被认为是心肌梗死后病死率增加的有用的标志物,但是,相对于总死亡而言,它不能发现心律失常性死亡风险增高的病人^[1]。以一个 LVEF 的临界值作为选择病人的基础似乎很简单,然而,猝死风险既不能简单地分为有或者无,也不是均匀分布的:一些病人可能获益,一些病人 ICD 治疗可能根本无用^[11]。在所有风险分层技术中,与 LVEF 单独或者联合使用以确定心律失常性死亡高危的病人的技术包括:自发或者诱导的室性心动过速、信号平均心电图、QT 间期离散、微电压 T 波电交替、QRS 时长增宽、压力受体敏感性和心率变异性及震荡^[1]。然而,没有任何一项技术证实具有预测心脏性猝死的足够证据。因而,需要以 LVEF 为基础对拟置入 ICD 的病人进行进一步分层,需要使用更多的指标从 LVEF 降低病人中进一步发现不可能从 ICD 置入中受益的病人,需要尽可能排除恶性心律失常事件风险低或者其他原因死亡风险高的病人^[3]。

在 SCD 高发但是非 SCD 低发病人,ICD 能够提供有效且高性价比治疗;相反,SCD/非 SCD 比率低的病人使用 ICD 治疗,治疗的获益显著降低,这是因为这些病人即使有效地预防了 SCD,其病死率仍然很高^[1]。

现代医学过多重视器械检查和治疗,较少重视医患对话并进行充分告知。通过对话,患者需要在选择延长寿命和接受器械治疗可能造成的并发症及生活质量的改善上做出权衡取舍,这是病人个人的决定。医生获得病人知情同意的过程是以他们充分了解所提供治疗的风险和获益为前提的^[12]。因而应在置入 ICD 之前充分告知,告知病人心律失常性猝死发生的必然性及可能性,告知装置本身风险发生的可能性,告知 ICD 的治疗作用对挽救心脏性猝死的影响,让病人及家属做出选择。

五、结 论

在过去 10 余年间,ICD 的临床试验一直证明有 20%~30% 的总体病死率降低,很少有其他介入治疗措施能达到这种疗效。尽管 ICD 治疗会有各种问题,但是充分的证据支持在指南上所列的适应证的病人中使用 ICD 以预防猝死的发生^[16]。

快速性室性心律失常造成的心脏性猝死仍然是一个重大的公共卫生问题。临床研究的证据支持在多数心力衰竭患者中使用 ICD 终止致命性心律失常并延长生命。尽管心脏性猝死风险的存在具有连续性的特征,当我们将这一技术在更广泛人群中使用时,需要特别小心。ICD 置入的高额费用、严重并发

症及对生活质量的潜在影响,促使我们不仅要问谁可能获益还要问谁获益最大^[3]。

我们最终需要以一种更有效的方式预防心脏性猝死。现在,这项工作我们仅仅获得部分成功,到目前为止,大多数心脏性猝死事件出现在没有任何可识别的或者公认危险因素的心脏病患者,现在的关注点仅仅集中在少数病人身上,这些病人具备心脏性猝死的可识别的或者公认的危险因素,主要是一些器质性心脏病病人,主要包括心肌梗死后的病人,很显然,我们对于大部分危险人群没有一个有效的解决方法^[17]。因而,ICD 治疗不应该否定,也不应该扩大其适应证,期待更好的循证医学的方法来确定在哪些人群中应该置入 ICD^[14]。然而,ICD 在中国由于各种原因仍未得到广泛的应用,相信不久的将来将有更多的病人从中受益。

参考文献

- 1 Estes N A. The challenge of predicting and preventing sudden cardiac death immediately after myocardial infarction. *Circulation*, 2009, 120 (3):185-187
- 2 Myerburg R J. Implantable cardioverter - defibrillators after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008, 359 (21):2245-2253
- 3 Passman R, Kadish A. Shouldn't everyone have an implantable cardioverter - defibrillator? *Circulation*, 2009, 120 (22):2166-2167
- 4 Zaman S, Sivagangabalan G, Narayan A, *et al.* Outcomes of early risk stratification and targeted implantable cardioverter - defibrillator implantation after ST - elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2009, 120 (3):194-200
- 5 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter - defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005, 352 (3):225-237
- 6 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, *et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996, 335 (26):1933-1940
- 7 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002, 346 (12):877-883
- 8 Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, *et al.* ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device - Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (21):1-62

(下转第 46 页)