

· 综 述 ·

心脏再同步化治疗心力衰竭的研究进展

王楠, 董颖雪, 杨延宗

(大连医科大学附属一院心内科, 大连 116021)

【摘要】 药物能有效改善心力衰竭患者的症状, 但是对于心功能 III~IV 级的严重心力衰竭患者, 心脏再同步化治疗是唯一能显著改善预后的有力治疗方法。本文从心脏再同步化治疗心力衰竭适应证的拓展、QRS 时限与形态在 CRT 治疗中的重要地位、心脏再同步化治疗的优化程控与 CRT 治疗机制、CRT 起搏电极植入技术及电极位置对应答效果的影响、CRT 应答的预测因子评价与治疗展望五个方面对心脏再同步化治疗心力衰竭的研究进展进行综述。

【关键词】 心力衰竭; 心脏再同步化治疗; 适应证; QRS 波时限

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00080

Advances in cardiac resynchronization therapy for heart failure

WANG Nan, DONG Yingxue, YANG Yanzong

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116021, China)

【Abstract】 Drugs can effectively improve the symptoms of heart failure. However, cardiac resynchronization therapy is the only effective way to get marked results for the severe heart failure patients with NYHA III-IV. This article reviewed the researches in five aspects: expansion of CRT indications in heart failure, the important roles of QRS duration and morphology in CRT treatment, optimization program regulation and mechanism in CRT, the effects of pole technology and position on response, the prediction factors of response and treatment advances in CRT.

【Key words】 heart failure; cardiac resynchronization therapy; indication; QRS duration

经过十年的临床应用, 心脏再同步化治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 已被包括 CARE-HF 研究在内的多个临床随机研究证明有助于进一步改善心力衰竭患者的症状、提高左室功能、运动耐量、生活质量和生存率^[1-3]。随着大规模临床试验的开展, 起搏治疗心力衰竭也正朝着更精确、更有效、更生理的方向发展。现将 CRT 治疗心力衰竭的现状 & 未来可能发展方向进行综述。

1 CRT 适应证的拓展

1.1 心功能对 CRT 选择性的影响

以往指南将心功能 III 级以上的患者限定为 CRT 的适应人群。而临床工作中左室收缩功能严重受损而心功能轻度减低者并不罕见。针对这一情况, MADIT-CRT 研究纳入了左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 30\%$ 、LVEF $\leq 30\%$ 且 NYHA I - II 级的 1800 余例患者行心脏再同步化起搏除颤器 (cardiac resynchronization therapy-

defibrillator, CRT-D) / 埋藏式心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 治疗, 该研究是迄今为止规模最大的 CRT 临床研究^[4]。结果显示: CRT 能使心功能轻中度受损的心力衰竭患者左室容积显著下降, 且 LVEF 显著增加。长期 CRT-D 治疗可降低 NYHA II 级心力衰竭发生率。虽然在 MADIT-CRT 研究中入选了 NYHA I 级患者, 但比例仅占 15%。而其他关于 NYHA I 级患者的起搏治疗的临床研究少见报道, 所以, 2010 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 指南也将 CRT 的应用限制在 NYHA II 级及以上心力衰竭患者。

1.2 心房颤动 (房颤) 对 CRT 选择性的影响

以往研究将房颤合并心力衰竭患者排除在 CRT I 类治疗指征之外。PAVE 研究^[5]得出了不同的结论, 该研究入选快心室率的房颤患者, 行射频消融术后随机植入 CRT 和双腔起搏器, 随访 6 个月结果显示, CRT 能提高心力衰竭合并房颤患者的生活质量、增

加LVEF, 进而降低病死率。此外, PABA-CHF研究^[6]比较了肺静脉前庭隔离与房室结消融术后双心室起搏疗效。随访6个月发现, 肺静脉前庭隔离组6min行走距离(6-minute walking distance, 6MWD)、生活质量、心功能改善明显。因此, 2010年ESC指南规定LVEF $\leq 35\%$ 合并房颤的症状性心力衰竭患者, QRS波时限 ≥ 130 ms是CRT-D植入的I类指征。并同时限定: 为了得到CRT临床最大化获益, 需要完全($> 95\%$)的心室夺获。药物不能很好的控制心室率时, 心室起搏会变得不充分, 此时可通过房室结消融术来提高CRT的临床获益^[7]。

1.3 CRT-D 对 CRT 的影响

大规模多中心研究InSyncICD随机临床评价(MIRACLE ICD)和另一项荟萃分析均支持LVEF $\leq 35\%$ 和QRS宽度 ≥ 120 ms的心功能III/IV患者可以选择CRT-D, CRT-D较ICD更有益于降低死亡率和改善心力衰竭预后。由此, 2010年欧洲指南认为具备CRT I类植入指征的患者可直接选择CRT-D治疗。但是, 仍有部分研究得出了不同的结论: 即证实单独植入 CRT-D者, 心力衰竭再住院率显著降低; 但已植入ICD再行CRT能使全因死亡率轻度下降, 但对心力衰竭再住院率无显著影响。此外, 目前关于CRT-D/CRT临床获益的差异尚无定论, 虽有研究发现CRT-D能降低猝死率, 但长期随访结果显示CRT-D和CRT的生存率无差异, 仍期待有大规模实验进一步验证^[8]。

1.4 由普通起搏器升级为 CRT 后的疗效

Foley等^[9]对336例直接行CRT治疗和58例从右心室心尖部起搏升级为CRT治疗的患者进行对比研究, 随访1年时NYHA、6MWD和生活质量评分两组差异无统计学意义, 随访7.7年时死亡率和心力衰竭再住院率差异无统计学意义。Paparella等^[10]也认为对右心室起搏后进展为心力衰竭者升级为CRT治疗, 可获得同初始行CRT治疗一样的临床症状改善和血流动力学效益。因此, 2010年, ESC认为具备CRT指征的普通起搏器携带者应升级为CRT。

2 QRS 时限与形态在 CRT 治疗中的重要地位

CRT直接解决的是电学问题。以往研究发现, 心力衰竭患者中大约有1/3的患者存在QRS波增宽。但QRS波宽度与心力衰竭严重程度的关系目前尚不清楚。在《新英格兰医学杂志》上发表的RETHINQ研究的结果^[11], 确立了我们对CRT适应证与QRS波

宽度的新认识。该研究的入选标准为, 最佳药物治疗基础上NYHA心功能分级III级、LVEF $\leq 35\%$ 、QRS时限 < 130 ms且有超声证实的机械收缩不同步, 满足下述任一项不同步指标: 室间隔与左心室后壁间收缩延迟时间(septal-to-posterior wall motion delay, SPWMD) ≥ 130 ms或室内延迟(interventricular delay, IVD) ≥ 65 ms, 室间隔与侧壁峰值收缩时间差值或前间隔与后壁峰值收缩时间差值 ≥ 65 ms。该研究证实: QRS时限 ≥ 120 ms的患者CRT治疗后其最大耗氧量显著增加, QRS时限 < 120 ms的患者CRT治疗后最大耗氧量无显著增加。即CRT治疗未能使存在心室非同步运动的窄QRS患者获益。MADIT CRT亚组分析结果显示, 左束支传导阻滞者植入CRT后死亡率明显低于室内传导阻滞和右束支阻滞患者, 且右束支传导阻滞者再住院率明显升高。另外CARE-HF等研究明确提出, 左束支传导阻滞是临床预后改善的预测因子, 而右束支传导阻滞则提示CRT预后不佳, 且不良事件发生率更高^[12-13]。

鉴于上述研究的结果, 2010年欧洲指南将QRS波宽度作为一项重要的适应证指标: 对于LVEF $< 35\%$ 且NYHA III~IV级的窦律患者, 需QRS波 ≥ 120 ms; NYHA II级患者, 需QRS波 ≥ 150 ms; 若为心力衰竭伴房颤者, 则QRS波 ≥ 130 ms是CRT植入的II类指征。窄QRS波群者CRT无应答率高, 不推荐; 右束支传导阻滞者CRT无应答率及不良反应率高, 不推荐^[14]。

3 CRT 的优化程控与治疗机制

一例缺血性心力衰竭患者植入CRT-D后, 有严重电风暴多次休克, 行AV间期优化后, 血流动力学情况改善^[15]。Duvall等^[16]用3D射血分数和主动脉流速-时间积分评价左室功能, 74例患者进行不同程度的VV间期优化后, 左室功能有所改善。AV间期优化使AV间期适当延长, 增强心房辅助泵血功能, 延长心室被动充盈时间, 使心室充分舒张进而增加心排出量。VV间期优化可选择性先起搏左室并可设置预先激动的程度, 纠正左束支传导阻滞, 降低室壁矛盾运动, 使室间隔与左心室游离壁心肌运动基本同步。最佳AV/VV值存在较大的个体差异, 应进行个体化程控。因此, CRT后数月若患者的临床状况仍未改善甚至恶化, 可进行程控优化以提高应答率。

通过以上研究, 我们总结出CRT治疗心力衰竭的可能机制: 调整AV间期, 恢复正常房室传导关系, 增加左心室充盈时间; 调整VV间期, 使左右心室同步收缩; 冠状静脉分支处起搏, 增强左后乳

头肌收缩,减轻二尖瓣反流;使后侧壁心肌机械活动提前,收缩同步达峰值,减少室内分流;调节脑钠肽水平,显著改善心率变异度,改善神经内分泌功能。

4 CRT起搏电极植入技术及电极位置对应答效果的影响

左室电极植入是CRT治疗的关键所在。常规三腔起搏时,电极分别放在右房心耳处、右室心尖部和左室侧支或后侧静脉处。Aiba等^[17]的研究发现,CRT可提高心室侧壁细胞瞬时钙离子流衰减速度和振幅,能纠正侧壁细胞的动作电位时程延长。其从分子水平上解释了CRT左室电极大多放置在左室侧壁或后侧壁的原因。除了常规途径,左室电极的植入方法多种多样:用Cardiop-B系统重建冠状窦3D解剖结构后,用磁导航系统介导左室电极植入;重叠参考图像透视技术可易化左室冠状窦电极固定过程,缩短左室电极植入时间,减少X线的曝光时间;Medtronic Attain Hybrid导线将探针引导和导丝引导电极植入的特点相结合,提高了靶静脉电极固定的成功率,缩短操作时间;而对于血管条件不好的患者,有研究认为可直接穿刺心房植入电极,避免了开胸心外膜起搏^[18-21]。

一些试验对左室电极位置对疗效的影响进行了深入研究。与左室其他部位比,心尖部起搏会增加64%的心力衰竭和死亡风险,且死亡率是非心尖部起搏的2.59倍^[22]。左室电极位于基底段或心室中段时,临床症状改善更明显^[23]。Fung和Knackstedt等^[24-25]采用超声、CT、MRI观察心室最迟收缩部位与左室起搏电极位置之间的距离与预后的关系,发现两者之间无显著关联,但在Knackstedt等的研究中存在一个趋势:最迟收缩节段与左室电极距离越近,LVEF改善越好。

4.1 右室电极位置对CRT疗效的影响

很多大规模试验都已证实,高位室间隔起搏较心尖部起搏能显著提高心功能和改善临床症状。Delnoy等^[26]认为同右室心尖部、右室流出道起搏比,单独左室起搏或双心室起搏在急性期能获得一个更好的左室功能改善。Haghjoo等^[27]将研究对象按右室电极在心尖部和高位室间隔部分为两组:当左室电极位于侧壁静脉处时,两组患者左室收缩末期容积、B型脑钠肽、NYHA下降程度无差异;当左室电极位于前侧壁静脉处时,右室心尖部组较高位室间隔组的左室收缩末期容积、B型脑钠肽下降程度显著;当左室电极位于后侧壁时,高位室间隔3个指标

均优于右室心尖部起搏组。9例左室电极置于外侧静脉处的双心室起搏患者,对比右室电极分别位于心尖部和高位室间隔处起搏时的急性血流动力学情况,发现两组结果之间的差异无统计学意义^[28]。Buck等^[29]认为两室电极水平距离越大、两室间运动延迟越显著,应答率越高。综上,当左室电极能固定于侧支静脉处时,右室电极的位置对疗效无显著影响;当左室电极不能固定于侧支静脉处时,这时可对右室电极位置进行优化,选择性的将右室电极置于右室室间隔处可更好地逆转心室重构。

Lenarczyk等^[30]入选54例有CRT指征的患者进行研究,27例行1个右室+2个左室电极共3个部位起搏,27例行标准双心室起搏,3个月后结果显示:2个左室电极起搏组NYHA分级、VO₂max、6MWD显著改善,应答率为96.3%,双心室起搏组应答率为62.9%($P=0.002$)。当双心室起搏疗效不显著时,可尝试行左室双电极起搏治疗。但标准双心室起搏和左室双电极起搏两种治疗方法哪个更优,还有待大规模临床试验结果公布后再指导临床决策。

5 CRT应答的预测因子评价与治疗展望

CRT在临床较低的应答率是不容忽视的。截止到目前,并无明确的单一因素能对CRT治疗的应答做出准确判断。Kelarijani等^[31]研究CRT应答率与性别和年龄的关系,以60岁为界分为两组,发现应答率与年龄和性别没有关系。但此研究样本量小,随访时间短,所以年龄、性别与CRT的关系还需进一步的研究来揭示。有研究认为脑钠肽>281ng/L对识别显效组和无效组患者的敏感性达93%,特异性为71%。Soliman等^[32]认为心力衰竭伴糖尿病是CRT后疗效差的一个独立预测指标,因为这类人群有更高的心力衰竭缺血性事件的发生率。Kjaergaard^[33]认为三尖瓣环平面运动过程可做为CRT治疗能否逆转心室重构的一个独立预测因子。结合以上研究,我们有理由相信,CRT的应答可能与多种因素共同作用有关,未来CRT急需解决的问题是如何提高应答率。

应答率的提高可以从三方面来解决。(1)细化CRT治疗的适应证。虽然CRT治疗的适应证范围拓展了,但是针对每种不同情况,精确的辅助条件依然是缺乏的。目前的指南中突出了QRS波时限及波形的作用,而心脏组织和血流多普勒、CT、MRI甚至是单光子发射计算机断层成像术的结果能否为CRT治疗提供更有利的证据也是值得进一步探讨的,这些辅助检查在提高应答率方面的潜在应用价值有待发掘。(2)由于冠状窦解剖的特殊性,受电极植

入技术和术者经验的限制,左室靶静脉的电极固定率并不是很高,而左室电极位置与临床症状的改善和长期预后结果密切相关,所以提高应答率的另一种途径就是提高靶静脉的成功固定率。(3)进行个体化的程控,优化AV/VV间期,使恢复正常房室传导时间、增强室间收缩同步性。

期望通过现有预测因子的联合有效重组、新技术新方法的临床经验增加,能够在术前有效实现患者筛选、减少无应答。2010 年 ESC 指南首次将 CRT 治疗范围进一步拓宽, CRT 干预治疗有了一个提前化的趋势。随着 CRT 治疗的提前化, CRT 对长期预后的影响、能否预防无症状但有心力衰竭危险因素者发生心力衰竭及应答率的问题有待后续更多的临床试验来解决。

【参考文献】

- [1] Kron J, Aranda JM Jr, Miles WM, *et al.* Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009, 25(2): 91-96.
- [2] Cleland J, Freemantle N, Ghio S, *et al.* Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response: a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(6): 438-445.
- [3] Anand IS, Carson P, Galle E, *et al.* Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial[J]. *Circulation*, 2009, 119(7): 969-977.
- [4] Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, *et al.* Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) [J]. *Circulation*, 2011, 123(10): 1061-1072.
- [5] Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, *et al.* Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study) [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16(11): 1160-1165.
- [6] Cleland JG, Coletta AP, Abdellah AT, *et al.* Clinical trials update from the American Heart Association 2006: OAT, SALT 1 and 2, MAGIC, ABCD, PABA-CHE, IMPROVE-CHE, and percutaneous mitral annuloplasty[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 92-97.
- [7] Rossi A, Rossi G, Piacenti M, *et al.* The current role of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality and hospitalization in heart failure patients: a meta-analysis from clinical trials[J]. *Heart Vessels*, 2008, 23(4): 217-223.
- [8] Stabile G, Solimene F, Bertaglia E, *et al.* Long-term outcomes of CRT-PM versus CRT-D recipients[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32 (Suppl 1): S141-145.
- [9] Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, *et al.* Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure[J]. *Europace*, 2009, 11(4): 495-501.
- [10] Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, *et al.* Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(7): 841-849.
- [11] Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(24): 2461-2471.
- [12] Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, *et al.* Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(5): 590-595.
- [13] Gervais R, Leclercq C, Shankar A, *et al.* Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(7): 699-705.
- [14] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(14): 1329-1338.
- [15] Combes N, Marijon E, Boveda S, *et al.* Electrical storm after CRT implantation treated by AV delay optimization[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21(2): 211-213.
- [16] Duvall WL, Hansalia R, Wijetunga MN, *et al.* Advantage of optimizing V-V timing in cardiac resynchronization therapy devices[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(10): 1161-1168.
- [17] Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, *et al.* Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy[J]. *Circulation*, 2009, 119(9): 1220-1230.
- [18] Rivero-Ayerza M, Jessurun E, Ramcharitar S, *et al.* Magnetically guided left ventricular lead implantation based on a virtual three-dimensional reconstructed image of the coronary sinus[J]. *Europace*, 2008, 10(9): 1042-1047.
- [19] Zhang BC, Tang K, Xu YW. Initial clinical experience with implantation of left ventricular lead guided by Overlay Ref for the treatment of congestive heart failure[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104(1): 11-16.
- [20] Giannola G, Iacopino S, Lombardo E, *et al.* Efficacy of a tool combining guide-wire and stylet for the left ventricular lead

- positioning[J]. *Europace*, 2011, 13(2): 244-250.
- [21] Giudici MC, Augelli NV, Longo CA, *et al.* Endovascular bi-ventricular pacing-defibrillator placement using a trans-atrial approach[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2010, 27(2): 143-145.
- [22] Singh JP, Klein HU, Huang DT, *et al.* Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial[J]. *Circulation*, 2011, 123(11): 1159-1166.
- [23] Merchant FM, Heist EK, Kumar P, *et al.* Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(5): 645-646.
- [24] Fung JW, Lam YY, Zhang Q, *et al.* Effect of left ventricular lead concordance to the delayed contraction segment on echocardiographic and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20(5): 530-535.
- [25] Knackstedt C, Mühlenbruch G, Mischke K, *et al.* Registration of coronary venous anatomy to the site of the latest mechanical contraction[J]. *Acta Cardiol*, 2010, 65(2): 161-170.
- [26] Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, *et al.* Pressure-volume loop analysis during implantation of biventricular pacemaker/cardiac resynchronization therapy device to optimize right and left ventricular pacing sites[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(7): 797-804.
- [27] Haghjoo M, Bonakdar HR, Jorat MV, *et al.* Effect of right ventricular lead location on response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure[J]. *Europace*, 2009, 11(3): 356-363.
- [28] Hay I, Melenovsky V, Fetters BJ, *et al.* Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block[J]. *Circulation*, 2004, 110: 3404-3410.
- [29] Buck S, Maass AH, Nieuwland W, *et al.* Impact of interventricular lead distance and the decrease in septal-to-lateral delay on response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Europace*, 2008, 10(11): 1313-1319.
- [30] Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, *et al.* Mid-term outcomes of triple-site vs conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 133(1): 87-94.
- [31] Kelarjani RB, Saleh DK, Chalian M, *et al.* Gender- and age-related outcomes of cardiac resynchronization therapy: a pilot observational study[J]. *Gend Med*, 2008, 5(4): 415-422.
- [32] Soliman OI, van Dalen BM, Theuns DA, *et al.* The ischemic etiology of heart failure in diabetics limits reverse left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy[J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(5): 365-370.
- [33] Kjaergaard J, Ghio S, St John Sutton M, *et al.* Tricuspid annular plane systolic excursion and response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE trial[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(2): 100-107.

(编辑: 王雪萍)