

心脏再同步化治疗在心力衰竭患者中应用新进展

马肖龙^{1*}, 张亚萍^{2#}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海省人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2021年9月15日; 录用日期: 2021年10月8日; 发布日期: 2021年10月19日

摘要

心力衰竭(HF)是一种高发病率、高住院率及高死亡率的临床疾病, 虽然心力衰竭的药物治疗不断取得突破性进展, 但心力衰竭患者数量却逐年增加, 给现代世界的临床和公共卫生系统带来了巨大的经济压力。心脏再同步化治疗(CRT)也称为双心室起搏治疗(BVP), 通过为心力衰竭和心脏传导异常患者提供更好的生理性心脏刺激来改善心功能。随机对照试验表明, 它可以显著提高心力衰竭患者的发病率和死亡率, 具有广阔的应用前景。

关键词

心脏再同步化治疗, 心力衰竭, 传导系统起搏治疗, 左束支传导阻滞

Application of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure

Xiaolong Ma^{1*}, Yaping Zhang^{2#}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Sep. 15th, 2021; accepted: Oct. 8th, 2021; published: Oct. 19th, 2021

Abstract

Heart failure (HF) is a clinical disease with high morbidity, high hospitalization rate and high

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 马肖龙, 张亚萍. 心脏再同步化治疗在心力衰竭患者中应用新进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4554-4559. DOI: 10.12677/acm.2021.1110669

mortality. Although the drug treatment of heart failure has made breakthrough progress, the number of patients with heart failure has increased year by year, which has brought great economic pressure to the clinical and public health system in the modern world. Cardiac resynchronization therapy (CRT), also known as biventricular pacing therapy (BVP), improves cardiac function by providing better physiological cardiac stimulation for patients with heart failure and abnormal cardiac conduction. Randomized controlled trials show that it can significantly improve the morbidity and mortality of patients with heart failure, and has broad application prospects.

Keywords

Cardiac Resynchronization Therapy, Heart Failure, Conduction System Pacing Therapy, Left Bundle Branch Block

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 心力衰竭

1.1. 心力衰竭流行病学

心力衰竭(HF)是一种症状和/或体征由心脏结构和/或功能异常引起,并由利钠肽[B型利钠肽(BNP)/N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)]水平升高和/或肺、体循环充血等客观证据所证实的临床综合征[1],是大多数心血管疾病的终末阶段。我国流行病学调查显示,35~74岁成年人HF患病率为0.9% [2]。在西方工业化国家,心力衰竭的患病率约为1%~2%,并随着年龄的增长而逐渐上升,从55岁以下的1%上升到80岁以上的10%左右[3]。由于年龄结构的变化,预计未来几年心力衰竭的发病率将显著增加,并伴随着严重的经济负担后果。此病的预后通常较差,大约50%被诊断为心力衰竭的患者在5年内死亡,欧洲心脏病学会(ESC) HF 试点研究的数据显示,心衰患者在住院后的前12个月内,总死亡率为17%,再住院率为44% [4]。

1.2. 心力衰竭的传统治疗

长期以来,对HF的治疗主要以药物为主,包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、伊伐布雷定、利尿剂等[5]。虽然近年来HF患者的药物治疗取得了长足的进展,多种新药物均被发现具有改善HF患者预后的作用,但药物治疗仍存在一定的局限性,尤其是对NYHA心功能分级III~IV级患者的临床症状改善作用有限,对长期生存率的改善更加不理想[6]。越来越多的临床研究证据表明,CRT起搏治疗在HF患者优化药物治疗基础上可以有效逆转左室重构、提高生活质量、降低死亡率[7]。

2. 心脏再同步化治疗

2.1. 心脏再同步化治疗

CRT是治疗左室射血分数(LVEF)降低晚期心力衰竭的新方法,从根本上改变了治疗心力衰竭的方式[8]。左心室功能不全通常会导致心室传导障碍,从而导致心室的电和机械不同步,进一步扰乱心室的血流动力学,双心室起搏的目的就是打破这种恶性循环[9]。双心室收缩期同步作用已被证明在改善心功能

[10]、提高存活率[11]、降低神经激素水平[12]、改善心室结构重塑[13]及减少再入院率方面具有益处。

CRT 被推荐用于 NYHA 心功能分级 III~IV 级虽然经过 3 个月的最佳药物治疗但射血分数(EF)仍 <40%、QRS 波群大于 120~150 ms 的心衰患者[14]。该建议主要基于两项试验的研究结果, 这两项试验调查了 CRT 对 QRS 波群为 120 ms 的晚期 HF (主要是 NYHA 心功能分级 III 级)受试者的影响, 以及在心力衰竭和 CRT 试验中的药物治疗、起搏治疗和除颤进行了对比[15] [16]。这些试验数据证实双心室起搏可使该人群的总死亡率降低 36%, 这一结论最终通过数据库和荟萃分析得到验证[17] [18]。CRT 也已经在有轻微心力衰竭症状的人群中进行了研究(NYHA 心功能分级 II 级), 多中心自动除颤器植入与心脏再同步化治疗(MADIT-CRT)试验研究了 EF 小于 30%, NYHA 心功能分级 I~II 级, QRS 波群大于 130 ms 的心衰患者, 与使用药物保守治疗组相比, 使用 CRT 患者的总死亡率降低了 34% [19]。这一结果得到了动态心力衰竭再同步除颤(RAFT)研究的证据证实, 该研究表明 CRT 在 EF 为 30%、QRS 波群大于 120 ms 和 NYHA 心功能分级 II~III 级的受试者中将总死亡率降低了 25% [20]。但 MADIT-CRT 和 RAFT 研究并没有足够的证据表明 CRT 在 NYHA 心功能分级 I 级受试者中存在明显的效果。尽管使用 CRT 可以将适当选择个体的死亡率降至最低, 但如果不合适的患者身上使用, 则有可能对患者造成损害, EchoCRT 研究显示, 在 QRS 狭窄(尽管超声心动图证实存在心室肌电不同步)的患者中植入 CRT 系统后几乎没有治疗效果, 而且增加了患者的死亡风险[21]。

在左束支传导阻滞(LBBB)患者中植入 CRT 被归类为起搏器治疗心衰的 I 类适应症(如果 QRS 时限大于 150 ms, 则为 IA; 如果 QRS 宽度为 120~149 ms, 则为 IB), 而非 LBBB 患者被归类为 II 类适应症[22], LBBB 患者似乎比非 LBBB 的患者有更加严重的左心室肌电不同步, 因此更有可能从 CRT 中获益[23]。此外, MADIT-CRT 研究中的一个亚组研究结果表明, 就心力衰竭无事件存活率而言, 只有 LBBB 患者从再 CRT 治疗中获益[19] [20] [24], 这一结果也得到了一些相关研究的荟萃分析证实, 这些相关研究表明, CRT 对非 LBBB 患者几乎没有效果[18]。从以上叙述中可以看出 QRS 波群宽度和 LBBB 的形态模式似乎是心力衰竭患者使用 CRT 疗效的有力的预测因子。虽然有试验表明, CRT 对 QRS 波群宽度持续时间大于 120 ms 至 150 ms 的患者有益, 但 Sipahi 等人的荟萃分析[25]显示, QRS 波群持续时间大于 150 ms 的患者使用 CRT 与死亡或再住院等临床终点事件的降低相关, 而 QRS 波群持续时间中度延长(120~149 ms)的患者使用 CRT 并没有带来同样的益处。类似地, 在另一项荟萃分析[26]中发现, 与非 LBBB 相比, 体表心电图上存在 LBBB 形态是临床终点事件减少的一强有力预测因子。因此, 尽管 QRS 波群中度延长或非 LBBB 的患者可能被考虑为使用 CRT 的对象, 但是没有足够证据表明其效果能与 QRS 波群明显延长或 LBBB 的患者同样显著[27]。曾有研究学者假设, 对于右束支传导阻滞(RBBB)的患者, 足够宽的 QRS 波群可能反映出潜在的左束支传导延迟, 这或许会使 CRT 治疗有效[28], 然而, 在 MADIT-CRT 的研究中发现, 双束支传导阻滞的存在并不能预测使用 CRT 的益处[29]。另外, 有研究表明 CRT 不适用于 QRS 波群持续时间小于 120 ms 的患者, 在这种情况下使用甚至可能对患者造成伤害[21]。

2.2. 其他起搏方式治疗

2.2.1. 希氏束起搏

希氏束起搏是指在希氏束水平直接刺激心脏传导系统, 该起搏模式能够保持和恢复潜在生理传导系统的概念非常吸引研究学者, 尤其是在心力衰竭患者中, 在预防右心室起搏的有害影响、提供更有效的心脏再同步和避免与冠状窦内固定相关并发症等方面有一些潜在优势, 他的起搏治疗已被证明在技术上是可行的, 并且由于专用工具的开发和操作人员经验的增加, 植入成功率也有所提高[30]。

2.2.2. 左传导系统起搏

通过右心室在室间隔内植入导线可以实现对左束支的直接刺激, 这种新颖的起搏模式由于比其他模

式具有潜在的优势而获得了广泛的推崇, 左束支传导系统起搏利用心脏本身传导系统, 避免了双心室起搏引起的左心室不同步, 并且通过针对更远端的传导系统, 它有可能治疗更多远端传导系统疾病[22] [31]。

2.2.3. 无导线起搏器

血管内导线并发症导致了无导线起搏器系统的兴起, 虽然目前它们在 HF 患者中的使用很少, 但无导线起搏装置可能在这些患者中有潜在的用途, 尤其是与皮下装置一起使用时[32]。WiSE CRT 研究(无线心内膜刺激 CRT)评估了在 CRT 患者中使用超声进行无导线心内膜左心室起搏的疗效, 作为组件系统的一部分, 将皮下脉冲发射器和微型接收器电极插入左心室内膜, 其研究结果提示是有效的, 但该研究因安全问题而提前终止, SELECT-LV 研究证明了使用该方法的有效性和潜在临床进展[33]。然而, 这种方法并非完全无导线, 因为它需要安装右心室除颤导线。

3. 展望

CRT 是当前心力衰竭治疗的重要组成部分, 可显著降低社区心衰患者的死亡率和再住院率, 相信只要通过心血管病学专家、社区医生以及患者等各方面的共同努力, 未来的临床研究和科学进步有望进一步提高心力衰竭患者的预后。

参考文献

- [1] 肖小菊, 黎励文. 《心力衰竭的通用定义和分类》解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(10): 1140-1144.
- [2] 李世军. 老年心力衰竭流行病学和病理生理学及预后的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(3): 318-320.
- [3] Arend, M. and Hoes, A.W. (2007) Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart*, **93**, 1137-1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- [4] Maggioni, A.P., Ulf, D., Gerasimos, F., *et al.* (2010) EUR Observational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*, **12**, 1076-1084. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq154>
- [5] Yancy, C.-W., Mariell, J., Biykem, B., *et al.* (2016) 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 282-293.
- [6] 高永, 赵翠萍. 心力衰竭治疗药物的新变革[J]. 中国心血管病研究, 2020, 18(3): 277-281.
- [7] 陈社安, 顾翔. 慢性心力衰竭起搏治疗研究概况[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2020, 34(1): 50-54.
- [8] Rodriguez, J.B.C. (2021) Beyond Left Ventricular Ejection Fraction Improvement in the Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy. *Angiology*. <https://doi.org/10.1177/00033197211015551>
- [9] Michael, S., Nakajima, K., Zweiker, D., *et al.* (2021) Contemporary ICD Use in Patients with Heart Failure *Cardiology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00225-7>
- [10] Schlosshan, D., Diane, B., Nigel, L., *et al.* (2009) A Mechanistic Investigation into How Long-Term Resynchronization Therapy Confers Ongoing Cardiac Functional Benefits and Improved Exercise Capacity. *The American Journal of Cardiology*, **103**, 701-708. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.041>
- [11] Brignole, M., Angelo, A., Gonzalo, B.E., *et al.* (2013) 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy: The Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*, **34**, 2281-329. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf150>
- [12] Endrj, M., Vado, A., Rossetti, G., *et al.* (2008) Cardiac Resynchronization Therapy Modifies the Neurohormonal Profile, Hemodynamic and Functional Capacity in Heart Failure Patients. *Archives of Medical Research*, **39**, 702-708. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.07.004>
- [13] Naqvi, S.-Y., Anas, J., Katherine, V., *et al.* (2019) Left Ventricular Reverse Remodeling in Cardiac Resynchronization Therapy and Long-Term Outcomes. *JACC: Clinical Electrophysiology*, **5**, 1001-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.07.012>
- [14] Young, J.B., *et al.* (2003) Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Ad-

- vanced Chronic Heart Failure: The Miracle ICD Trial. *JAMA*, **289**, 2685-2694. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2685>
- [15] Bristow, M.R., Saxon, L.A., Boehmer, J., *et al.* (2004) Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 2140-2150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
- [16] Cleland, J.G.F., *et al.* (2005) The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **352**, 1539-1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
- [17] Thébault, C., Linde, C., *et al.* (2012) Effect of QRS Duration and Morphology on Cardiac Resynchronization Therapy Outcomes in Mild Heart Failure: Results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) Study. *Circulation*, **126**, 822-829. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709>
- [18] Colin, C., Kwok, C.S., Satchithananda, D.K., *et al.* (2015) Cardiac Resynchronisation Therapy Is Not Associated with a Reduction in Mortality or Heart Failure Hospitalisation in Patients with Non-Left Bundle Branch Block QRS Morphology: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart*, **101**, 1456-1462. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306811>
- [19] Moss, A.J., Hall, W.J., Cannom, D.S., *et al.* (2009) Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 1329-1338. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
- [20] Tang, A.S.L., *et al.* (2010) Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **363**, 2385-2395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>
- [21] Ruschitzka, F., Abraham, W.T., Singh, J.P., *et al.* (2013) Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 1395-1405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306687>
- [22] Haghjoo, M., Bagherzadeh, A., Farahani, M.M., *et al.* (2008) Significance of QRS Morphology in Determining the Prevalence of Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure Patients Eligible for Cardiac Resynchronization: Particular Focus on Patients with Right Bundle Branch Block with and without Coexistent Left-Sided Conduction Defects. *Europace*, **10**, 566-571. <https://doi.org/10.1093/europace/eun081>
- [23] Yu, C.M., Fung, J.W., Chan, C.K., *et al.* (2004) Comparison of Efficacy of Reverse Remodeling and Clinical Improvement for Relatively Narrow and Wide QRS Complexes after Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **15**, 1058-1065. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03648.x>
- [24] Zareba, W., Klein, H., Cygankiewicz, I., *et al.* (2011) Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*, **123**, 1061-1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>
- [25] Sipahi, I., Carrigan, T.P., Rowland, D.Y., *et al.* (2011) Impact of QRS Duration on Clinical Event Reduction with Cardiac Resynchronization Therapy: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine*, **171**, 1454-1462. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.247>
- [26] Sipahi, I., Chou, J.C., Hyden, M., *et al.* (2012) Effect of QRS Morphology on Clinical Event Reduction with Cardiac Resynchronization Therapy: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Heart Journal*, **163**, 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.014>
- [27] Epstein, A.E., DiMarco, J.P., Ellenbogen, K.A., *et al.* (2013) 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, e6-75.
- [28] Madhavan, M., Mulpuru, S.K., McLeod, C.J., *et al.* (2017) Advances and Future Directions in Cardiac Pacemakers: Part 2 of a 2-Part Series. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 211-235. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.064>
- [29] Christine, T., Kutuyifa, V., McNitt, S., *et al.* (2013) Effect on Cardiac Function of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Right Bundle Branch Block (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT] Trial. *The American Journal of Cardiology*, **112**, 525-529. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.016>
- [30] Keene, D., Arnold, A.D., Jastrzebski, M., *et al.* (2019) His Bundle Pacing, Learning Curve, Procedure Characteristics, Safety, and Feasibility: Insights from a Large International Observational Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **30**, 1984-1993. <https://doi.org/10.1111/jce.14064>
- [31] Zhang, W., Huang, J., Qi, Y., *et al.* (2019) Cardiac Resynchronization Therapy by Left Bundle Branch Area Pacing in Patients with Heart Failure and Left Bundle Branch Block. *Heart Rhythm*, **16**, 1783-1790. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.09.006>

- [32] Brouwer, T.F., Yilmaz, D., Lindeboom, R., *et al.* (2016) Long-Term Clinical Outcomes of Subcutaneous versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 2047-2055. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.044>
- [33] Hussein, A.A. and Wilkoff, B.L. (2019) Cardiac Implantable Electronic Device Therapy in Heart Failure. *Circulation Research*, **124**, 1584-1597. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313571>