

## 专家介绍

沈法荣,男,绿城心血管病医院院长,教授,主任医师,研究生导师。现任中华医学会心电生理和起搏分会常委,中华医学会心电生理和起搏分会心脏起搏学组副组长、中国心力衰竭器械治疗工作委员会副主任委员,卫生部、中华医学会心电生理和起搏分会“心律失常介入诊疗培训基地”专家委员会规划部副主任;浙江省医学会心血管病分会副主任委员,浙江省医学会心电生理与起搏分会副主任委员,浙江省生物医学工程学会心电生理与起搏分会副主任委员。2009年中华医学会心电生理和起搏分会“心脏再同步化治疗突出贡献奖”。浙江省政府“有突出贡献中青年专家”、“省优秀医师”;浙江省卫生厅首批“省卫生高层次创新人才”;享受国务院特殊津贴。近年来主持浙江省卫生厅、科技厅重大专项课题等多项;参与国际及国内临床研究多项;先后获浙江省医学创新奖、浙江省科技进步奖多项;发表文章数十篇;主编出版专著 2 本、参编 5 本。专业特长:各类心律失常的诊断和治疗,包括各种人工心脏起搏器及植入式心律转复颤器的安装、快速心律失常射频消融、冠状动脉造影及冠脉内各种介入治疗技术等,尤其是心脏再同步起搏及特殊位点起搏技术在国内处于领先地位。

## 慢性心力衰竭器械治疗新技术

沈法荣\*

(浙江绿城心血管病医院心脏中心,浙江 杭州 310012)

**[摘要]** 慢性心衰的器械治疗新技术主要集中在改善电-机械传导和改善心脏机械结构两方面。改善电-机械传导方面,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)已成为合并心室内传导阻滞的中、重度慢性心力衰竭患者的标准疗法。但是近 30%的 CRT 无反应是临床希望改善疗效的努力方向,新技术主要在于增加反应率,包括多位点起搏、左室心内膜起搏、无导线左室心内膜起搏,以及心衰肺阻抗监测。另外,心肌收缩力调节器(cardiac contractility modulation, CCM)自 2001 年植入以来也得到越来越多的临床应用。改善心脏机械结构领域,瓣膜修复和左室辅助装置的进展近年被较多提及。慢性心衰器械治疗的新技术近几年发展迅速,特别是新工具的应用,使得手术更加便捷、手术更加微创。相信随着越来越多临床试验的进展,新技术的应用将越来越广泛,心衰治疗的疗效将得到进一步改善。

**[关键词]** 心力衰竭;器械治疗;心脏再同步化治疗;心肌收缩力调节

**[中图分类号]** R541.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)04-390-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160402

## New technology of device therapy for chronic heart failure

Shen Farong\*

(Heart Center, Greentown Cardiovascular Hospital, Hangzhou 310012, China)

**[Abstract]** The new technology of device therapy for chronic heart failure is mainly focused on two aspects, improving the electrical mechanical conduction and improving the mechanical structure of the heart. For improvement of electro-mechanical conduction, cardiac resynchronization therapy(CRT) has become the standard therapy for patients with moderate or severe chronic heart failure and ventricular conduction block. However nearly 30% of the CRT non-respond rate makes it the clinical hope to improve the curative effect. New technology mainly lies in increasing the respond rate, including multisite pacing, left ventricular endocardia pacing, wireless left ventricular endocardia pacing, and pulmonary impedance monitoring. In addition, contractility modulation cardiac(CCM) has more and more clinical application since it was first implanted in 2001. To improve the cardiac mechanical structure, the progress of valve repair and left ventricular assist device has been widely mentioned in recent years. New technology in

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:shenfarong2011@163.com

the treatment of chronic heart failure has developed rapidly in recent years. Especially the application of new tools has made the operation more convenient and minimally invasive. With the progress of more and more clinical trials, it is believed that the application of new technologies will be more and more extensive, and the efficacy of heart failure treatment will be further improved.

[Key words] heart failure; device-based therapy; cardiac resynchronization therapy; cardiac contractility modulation

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(04): 390-394]

慢性心衰作为 21 世纪最重要的心血管疾病, 治疗技术不断发展。器械治疗新技术主要集中在改善电-机械传导和改善心脏机械结构两方面。

在改善电-机械传导方面, 心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)已成为合并心室内传导阻滞的中、重度慢性心力衰竭患者的标准疗法。但是近 30%的 CRT 无反应是临床希望改善疗效的努力方向, 新技术主要在于增加反应率。另外, 心肌收缩力调节器(cardiac contractility modulation, CCM)自 2001 年植入以来也得到越来越多的临床应用。

在改善心脏机械结构的领域, 瓣膜修复和左室辅助装置的进展近年被较多提及。本综述将从这两大方面进行阐述。

## 1 改善电-机械传导新技术

传统 CRT 治疗的无反应率被认为主要与存在心肌瘢痕、非均质的电激动、非最佳起搏位置以及应用单左心室电极不足以实现左心室同步协调运动等相关<sup>[1]</sup>。为了提高 CRT 的反应率, 近年提出了多点起搏(multisite pacing, MSP)、左室心内膜起搏、无导线左室心内膜起搏等概念。在监测相关影响因素上, 心衰肺水肿监测得到越来越广泛的应用。同时, 心肌收缩力调节器也在近年进入应用。

### 1.1 多位点起搏

多位点起搏之前常以植入多根电极导线实现, 通常是 2 根右室电极导线(右室心尖部+右室流出道)加 1 根左室电极导线, 或者 1 根右室电极导线加 2 根不同冠状窦分支静脉的左室电极导线。Yamasaki 等<sup>[2]</sup>的研究认为, 同传统的双室起搏相比, 前者(双右室电极导线+左室电极导线的多点起搏)可以明显改善短期内的血流动力学指标, 包括左心室最大收缩变化率(LVdP/dt<sub>max</sub>)、心输出量、左心室收缩末期容积(LVESV), 并改善机械不同步。后者多数研究证实可提高有反应率且可减少心律失常的发生, 但也有研究发现该疗法只对后侧壁存在瘢痕的患者有益而非所有患者可以获益。但是, 与传统 CRT 植入方法相比, 以上两种方式均存在增加手术复杂度、术者接受辐射更多、增加膈神经刺激等弊端。

近年来, 由多极左室电极导线, 特别是左室四极电极导线介导的多位点起搏(multipoint pacing, MPP)技术发展日渐成熟。自 2010 年临床第 1 例左室四极导线应用以来, 先后有多个单中心及多中心的研究均证实其有效性及安全性。目前各家公司都有自己的左室四极电极导线, 其中圣犹达和波科公司研发的左室四级导线已在国内开始使用。左室四极电极导线可分别与右室导线阳极环(或除颤线圈)、脉冲发生器机壳和四极电极之间形成电路回路, 故可形成 10~17 个不同的向量。其优势主要表现在: 术中减少 X 线曝光、避免膈神经刺激(PNS)、便于寻找低刺激阈值位点和固定可靠; 术后无创解决膈神经刺激及高起搏阈值、低导线脱位率、提高血流动力学疗效及降低死亡率。已有大量研究证实, 起搏左室心尖部是 CRT 无反应的重要预测因子, 2013 年欧洲心脏病学会(ESC)相关指南<sup>[3]</sup>中也建议应努力避免起搏左室心尖部(II a, 与保证双室起搏比例的证据级别一样)。由于左室四极导线可提供多个可供选择的起搏位点, 且具有“插入心尖, 起搏心底”的优势, 因此被认为是其临床获益的主要来源。

在可行性研究方面, Banga 等<sup>[4]</sup>研究入选了 218 例患者, 对至少两种可行的起搏向量(起搏阈值 $\leq 3$  V 并且发生 PNS 的起搏电压安全范围 $\geq 3$  V)的有效性进行了评价, 发现其中 64%~89%的病例至少有另一个可行的起搏向量存在, 后续进行的临床研究也证实了在同一静脉内同时起搏两个位点是可行的。目前全球已有超过 200 例患者植入 MPP, 超过 30 篇学术论文或摘要证实 MPP 可以改善急性血流动力学、改善超声指标、缩短起搏 QRS 波宽度并提高 CRT 反应率(19%)。两个大型的多中心随机对照临床试验 IDE 研究和 MORE-CRT MPP 研究正在进行中。相信经过不断的临床积累, 其应用会越来越广泛。

### 1.2 左室心内膜起搏

虽然经冠状窦左室电极导线不断改进, 但是仍然有一部分患者经静脉途径植入左室电极导线不成功。之前常通过心外科进行左室心外膜起搏来实现治疗, 但是创伤较大, 手术风险高。近年来左室心内膜起搏得到越来越多的尝试。

左室心内膜起搏可以通过主动脉途径、心尖部途径、直视下心肌内缝合、穿刺室间隔途径、穿刺房间隔途径和无导线左室心内膜起搏。其中随着技术和工具的发展,后两个途径得到越来越多的应用。

经穿刺房间隔途径是目前临床最常使用的起搏左室心内膜方法。1998 年 Jais 等<sup>[5]</sup>描述了从右侧股静脉和颈内静脉混合入路进行了第 1 例经穿刺房间隔植入左室心内膜电极技术。之后美敦力公司发明的 SelectSecure 3830 电极导线,应用可弯控鞘,使得操作更简单。ALSYNCR 研究是目前最大的全球多中心前瞻性观察性研究<sup>[6]</sup>,入选了 138 例经传统途径植入 CRT 失败或无反应患者,50%有心房颤动。89%患者成功使用左室心内膜电极导线系统进行 CRT 起搏。6 个月随访时,60%的患者 NYHA 分级改善,55%的患者左室舒张期末容积改善至少 15%。

无导线左室心内膜起搏通过左室放置无导线电极,接受无线信号(电磁信号或者超声信号)而起搏。对 CRT 而言,左室电极经主动脉植入左室,且接受信号前需要先对右室起搏信号接收与处理。2013 年 5 月,首次公布了 3 例在人体成功应用 WiCS-LV 系统无导线左室心内膜起搏实现 CRT 的报道(利用超声传递能量)。术后 6 个月,3 例患者的症状、心脏结构与功能均有改善。由 Auricchio 等<sup>[7]</sup>发表的 WiSE-CRT 研究对先期入组的 17 例患者随访 6 个月的数据显示,双心室起搏比例为 92%,QRS 波时限较右室起搏减少 42 ms ( $P=0.001$ ),约有 2/3 患者心功能分级较前降低了 1 个等级,左室射血分数较前明显升高。

在 2015 年 HRS 发布的 SELECT-LV 研究<sup>[8]</sup>中,入组 39 例患者,植入成功率 97%,初步证明了无导线左室心内膜起搏系统 WiCS-LV 的可行性和安全性。

不少用犬进行的动物试验表明,与心外膜对应部位相比,心内膜起搏的血流动力学更好,心室激动更快,复极离散度更小,最佳和平均  $LVdp/dt_{max}$  值均大于心外膜起搏。2012 年 EHRA/HRS 制定的 CRT 植入和随访建议<sup>[9]</sup>中指出,对于常规植入左室电极导线不成功者,建议行左室心内膜起搏。左室心内膜起搏的优势包括:较低的左室起搏阈值、较低的膈神经刺激风险、更多的左室起搏位点选择、更生理且不易诱发心律失常及提高心室同步化效率。相比有导线的左室心内膜起搏,无导线可以更好地避免血栓形成和栓塞的风险,降低二尖瓣关闭不全。但是 WiSE-CRT 研究也显示手术操作仍具有相当的危险性,有必要提高技术水平以减少心包渗

出的危险。

### 1.3 心衰肺阻抗监测

除了植入技术和工具的改进,对于心衰相关疾病的监测也是近年来提高 CRT 反应率的方法。肺部容量过负荷是心力衰竭入院的关键因素之一。从临床角度来说容量过负荷在心力衰竭患者非常常见,心衰恶化失代偿,患者疲劳、呼吸急促和严重的呼吸困难,并往往导致住院治疗。因此如果能够更好地监测心衰患者的临床状况,及早提供由于容量过负荷导致的失代偿预警信息,则可以降低住院率,改善患者生活质量。其中最突出的当属心衰肺阻抗监测,主要是通过电极和起搏器机壳的环路监测经胸电阻抗变化来判断患者是否有肺水肿的发生,进而判断心衰风险。研究发现经胸阻抗与左室舒张末期压力(LVEDP)呈负相关<sup>[10]</sup>。起搏诱发心衰开始时,经胸阻抗逐渐降低,而 LVEDP 升高,停止起搏后心衰好转,阻抗逐渐升高而 LVEDP 降低,在 5 条试验犬身上都显示高度相关,表明通过植入性装置监测胸腔阻抗可以反映胸部水肿变化。目前,美敦力公司的 OptiVol™ 功能和圣犹达公司的 CorVue™ 功能都是应用了此类监测。

### 1.4 心肌收缩力调节器

心肌收缩力调节器(cardiac contractility modulation, CCM)治疗心衰是通过心室绝对不应期发放脉冲,增加钙离子通道释放,从而改善心衰。传统 CCM 通过右室电极导线发放脉冲。

CCM 第 1 例患者于 2001 年植入,至今已植入约 1 000 例。入选患者主要为症状性心衰、左室功能不全和窄 QRS。临床已证实可改善运动耐量、生活质量评分(QOL)、NYHA 心功能分级和明尼苏达心力衰竭生活质量评分(MLWHFQ 评分)。目前 CCM 装置已通过 CE 认证。

与传统 CRT 相比,CCM 可应用于窄 QRS 波心衰患者。Kahwash 等<sup>[11]</sup>报道 CCM 对于窄 QRS 波患者运动耐量提升与 CRT 对于宽 QRS 波患者类似。Yu 等<sup>[12]</sup>报道 CCM 对于窄 QRS 波患者减少重构与 QRS 中度延长(120~150 ms)类似。

CRT 加上 CCM 可能是 CRT 无反应患者治疗选择。Shen 等<sup>[13]</sup>报道应用左室导线急性期发放 CCM 脉冲可以改善  $LVdp/dt_{max}$ 。

## 2 改善机械结构新技术

改善心脏机械结构器械治疗主要集中在瓣膜修复和左室辅助系统领域。其中,瓣膜修复新技术

主要进展在于由外科向经皮和经导管修复进展, 主要包括经导管主动脉瓣置入术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)、经皮二尖瓣修复(percutaneous mitral repair, PMR)、经导管二尖瓣置入术(transcatheter mitral valve implantation, TMVI) 以及二尖瓣钳夹术(Mitra-Clip)。

### 2.1 瓣膜修复

TAVI 于 2012 年 4 月植入第 1 例, 主要包括球囊撑开和自膨两种器械。目前已有的临床研究包括 VARC、VARC-2、PARTNER 等, 证实了其安全有效性。新的 TAVI 技术囊括了脑血栓防止设备和更先进的成像方式。在 2012 年瓣膜疾病指南中新增了 TAVI 作为适应证<sup>[14]</sup>。

PMR 自 1999 年第 1 例应用以来, 迄今发展出多种方式和工具, 包括边缘到边缘、冠状窦瓣膜成形术、直接成形术、非直接瓣膜成形术和二尖瓣更换。其中, 经导管二尖瓣置入术自 2014 年 3 月首例成功以来, 逐渐成为各大国际会议的热点内容之一。

与经导管二尖瓣修复相比, 经导管二尖瓣置换或更适用于大部分患者。TMVI 的优势包括二尖瓣返流的减少更有预测性, 以及更适用于使用单器械, 因此也更容易训练, 但 TMVI 的并发症或比经导管二尖瓣修复更严重。之前, TMVI 多采用心尖途径植入。2015 年 8 月, Søndergaard 等<sup>[15]</sup>报道了首例经股静脉-房间隔 TMVI 术, 首次实现血管内二尖瓣瓣膜植入术, 使得 TMVI 进一步微创化。

经导管二尖瓣钳夹术(Mitra-Clip)是在全麻状态下, 使用 1 个特制的二尖瓣夹合器, 经股静脉进入、穿刺房间隔、进入左心房及左心室, 在三维超声及数字减影血管造影(DSA)引导下, 使用二尖瓣夹合器夹住二尖瓣前、后叶的中部, 使二尖瓣在收缩期由大的单孔变成小的双孔, 从而减少二尖瓣反流。2003 年完成了第 1 例 Mitra-Clip 术。2008 年 3 月 Mitra-Clip 通过欧洲 CE 认证。前瞻性、多中心、随机对照研究 EVEREST II<sup>[16]</sup>显示, Mitra-Clip 在改善二尖瓣返流方面稍劣于传统外科手术, 但安全性更高, 而在改善临床终点方面两者效果类似。

### 2.2 左室辅助装置

1966 年, De Bakey 等在双瓣置换术患者中置入血泵, 成为心脏术后首例使用左心室辅助装置。现阶段, 经皮左心室辅助装置(percutaneous left ventricular assist devices, PLVAD)具有创伤小、并发症少和操作简便等优点, 目前应用较为广泛的有 4 种: 主动脉内球囊反搏(intra aortic balloon pump, IABP)系

统、Tandem Heart 系统、Impella LP 系统及体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)系统。

在 2012 年欧洲急慢性心衰诊断和治疗指南<sup>[17]</sup>中, I 类适应证中包括终末期心衰患者, 除了优化药物和器械治疗并适合做心脏移植, 推荐有选择地植入 LVAD 或 BiVAD, 用来改善症状、降低心衰恶化的心衰住院风险, 以及减低等待心脏移植期间的提早死亡风险。由 II b 类上升为 II a 类适应证的为终末期心衰患者, 除了优化药物和器械治疗, 不适合做心脏移植, 但预期生存期>1 年, 情况良好, 可以高度选择地植入 LVAD, 改善症状, 减少心衰住院和提前死亡风险。

## 3 总结

慢性心衰器械治疗的新技术近几年发展迅速, 特别是新工具的应用, 使得手术更加便捷、手术更加微创。相信随着越来越多临床试验的进展, 新技术的应用将越来越广泛, 心衰治疗的疗效将得到进一步改善。

### [参考文献]

- [1] Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(9): 765-773
- [2] Yamasaki H, Seo Y, Tada H, et al. Clinical and procedural characteristics of acute hemodynamic responders undergoing triple-site ventricular pacing for advanced heart failure[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(9): 1297-1304
- [3] Michele B, Angelo A, Gonzalo BE, et al. 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)[J]. Europace, 2013, 15(8): 1070-1118
- [4] Banga S. Vector co-viability supports suitability of quadripolar coronary sinus lead for the purposes of multi-site LV pacing in patients undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. Heart Rhythm, 2014, 11(5): A1
- [5] Ja'is P, Douard H, Shah DC, et al. Endocardial biventricular pacing[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1998, 21(11 Pt 1): 2128-2131
- [6] Morgan JM, Mauro B. Safety and efficacy of left ventricular endocardial lead pacing for cardiac resynchronization

- therapy:primary results of the alternate site cardiac resynchronization (ALSYNC) study[J]. Heart Rhythm, 2014;LB02-05
- [7] Auricchio A, Delnoy PP, Butter C, et al. Feasibility, safety, and short-term outcome of leadless ultrasound-based endocardial left ventricular resynchronization in heart failure patients: results of the wireless stimulation endocardially for CRT (WiSE-CRT) study[J]. Europace, 2014, 16(5): 681-688
- [8] Steinhaus D, Reynolds DW, Gadler F, et al. Implant experience with an implantable hemodynamic monitor for the management of symptomatic heart failure[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2005, 28(8): 747-753
- [9] European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology (ESC), Heart Rhythm Society, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management[J]. Europace, 2012, 14(9): 1236-1286
- [10] Ganion V, Rhodes M, Stadler RW. Intrathoracic impedance to monitor heart failure status: a comparison of two methods in a chronic heart failure dog model[J]. Congest Heart Fail, 2005, 11(4): 177-181, 211
- [11] Kahwash R, Burkhoff D, Abraham WT. Cardiac contractility modulation in patients with advanced heart failure[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(5): 635-645
- [12] Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2(12): 1341-1349
- [13] Shen FR, Zhou XH, Liu YW, et al. Electrical cardiac contractility modulation via CRT lead system in CRT patients[J]. Heart Rhythm, 2012, 9(5): S16
- [14] Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)[J]. Eur Heart J, 2012, 33(19): 2451-2496
- [15] Søndergaard L, De Backer O, Franzen OW, et al. First-in-Human case of transfemoral CardiAQ mitral valve implantation[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(7): e002135
- [16] Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, et al. Everest II randomized clinical trial: predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(4 Suppl): S60-S63
- [17] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869

[收稿日期] 2016-02-19

## 科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读,可将数字分成组,从小数点起,向左或向右每3位分成1组,组间留空隙(约为一个汉字的1/4),不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如453 000 000可写成45 300万或4.53亿或4亿5 300万,但不能写成4亿5千3百万;三千元写成3 000元或0.3万元,但不能写成3千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值,包括小数与百分数,不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围,使用波浪号“~”。如10%~20%, $(2\sim6)\times 10^3$ 或 $2\times 10^3\sim 6\times 10^3$ ,30~40 km。