

· 专题研究 ·

心脏传导系统起搏的临床应用现状与展望

王昆鹏,秦朝彤,石璐,侯小锋*

南京医科大学第一附属医院心血管内科,江苏 南京 210029

[摘要] 传统右心室部起搏会恶化心功能,增加死亡率。希氏束起搏利用了心脏特殊传导系统,可以使双心室同步激动,是最生理性的起搏方式。多个临床研究已证实希氏束起搏是可行的、安全的和有效的。左束支区域起搏是在生理性起搏的进一步探索中提出的全新的起搏方式,克服了希氏束起搏成功率低,感知和阈值不佳的问题,展现出良好应用前景。文章就希氏束起搏和左束支区域起搏的临床应用研究进展做一综述。

[关键词] 希氏束起搏;左束支区域起搏;生理性起搏

[中图分类号] R331.38

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)06-806-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190604

His bundle pacing and left bundle branch area pacing : the past, now and future

Wang Kunpeng, Qin Zhaotong, Shi Lu, Hou Xiaofeng*

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Conventional right ventricular apical pacing is deleterious to heart function and as a result, mortality increases. His bundle pacing utilizes the special conduction system of the heart and activates the double ventricular chamber simultaneously that models physiological pacing model efficiently. Different clinical studies have demonstrated that the feasibility, safety and effectiveness of applying His bundle pacing. Left bundle branch area pacing is a novel method proposed in the further exploration of physiological pacing, with the merits of overcoming the shortcomings of His bundle pacing, such as low success rate, low sensitivity and high threshold. This article provides a comprehensive review over the most up-to-date research progress of clinical application using His bundle pacing and Left bundle branch area pacing.

[Key words] His bundle pacing; left bundle branch area pacing; physiological pacing

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(06):806-810]

传统右心室起搏(right ventricular pacing, RVP)可造成左右心室间和左心室内电和机械失同步,特别是长期高起搏负荷患者,可导致左室心肌不均匀肥厚、心肌纤维化、心腔扩大,心房颤动和心力衰竭发生率增加。近年来由于起搏导线和植入工具的改进,心脏传导系统起搏已成功应用于临床,安全性也得到证实,应用范围逐步扩大,本文就传导系统起搏中的希氏束起搏(His bundle pacing, HBP)和左束支区域起搏的临床应用现状和未来做一综述。

1 希氏束的解剖及纵向分离学说

希氏束起于房室结,由特殊分化的心肌细胞组成,其细胞较一般心肌细胞宽大,细胞间纵向连接紧密,横向连接较少,被纤维结缔组织分隔,在希氏束表面有一薄层心肌纤维鞘包绕,前行穿过右纤维三角,跨三尖瓣环隔侧面,行于膜部室间隔后下方,至肌性室间隔顶部,分为左、右束支,长约18 mm。Kawashima等^[1]通过心脏传导系统解剖,将希氏束分为3种类型,1型希氏束(47.6%)沿着室间隔膜部下缘行走,包被有薄层心肌纤维鞘;2型希氏束(32.4%)离开膜部室间隔底边缘,穿行于室间隔肌部;3型希氏束(21.0%)穿右纤维三角后紧贴于心内

[基金项目] 江苏省六大人才高峰 WSN-010(IB14);江苏省卫生厅面上项目 H201062(EA10)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: doctorhou@qq.com

膜表面,延伸至室间隔膜部。希氏束解剖的差异可能是选择性希氏束起搏(selective His bundle pacing, S-HBP)和非选择性希氏束起搏(non-selective His bundle pacing, NS-HBP)的解剖基础^[2]。

约100年前Kaufman和Rothberger首先提出了希氏束纵向分离学说,即在肌性室间隔顶部分出左、右束支之前,在希氏束内已分为左、右束支,束支传导阻滞是由于希氏束内左、右束支传导差异所致,随后被超微结构和电生理研究所证实^[3-6]。希氏束内纵向分离是HBP纠正束支传导阻滞的重要解剖基础和理论基础,近端束支阻滞可通过提高HBP输出,夺获阻滞部位远端而纠正束支传导阻滞。

2 HBP的定义及分类

约50年前Kosowsky等^[7]首先报道了用电生理导管进行HBP的尝试,2000年Deshmukh等^[8]首次报道了人体用主动固定导线进行永久希氏束起搏的可行性和有效性,但由于植入技术及器械的限制,此后HBP的发展极为缓慢。随着美敦力公司新研发的C315固定弯和C304可调弯鞘管以及Select Secure 3830电极导线的使用,HBP的可操作性显著提高。2006年Zanon等^[9]率先报道了使用新的导线输送系统,包括可调弯鞘管及3830导线行HBP,成功率及可行性较前明显提高。随后几年HBP的研究迅速发展,然而都是单中心、小样本研究,报道之间存在明显的术语、程序差异,缺乏一致性,为HBP的进一步研究带来困难。

2017年Vijayaraman等^[10]发布了HBP专家共识,依据HBP是仅夺获希氏束,还是同时伴有局部心室肌夺获,分为S-HBP和NS-HBP两大类。S-HBP时电流仅夺获希氏束,表现为刺激信号与QRS波之间(S-QRS)有等电位线并等于希氏束电位至QRS波时间(H-QRS),希氏束电极腔内图上表现为刺激信号至V波的距离(S-V)等于希氏束电位至V波的距离(H-V)。NS-HBP时电流夺获希氏束同时夺获局部心肌,根据夺获心肌的多少,表现为S-QRS=0或S-QRS<H-QRS,希氏束电极腔内图上刺激信号与V波之间没有分离。再依据是否存在希浦系统传导障碍及HBP是否纠正束支传导阻滞分为6种类型。结合腔内图及同步12导联心电图,根据H-QRS与S-QRS的关系、希氏束电极是否有局部心肌夺获、QRS波的形态及时限、夺获阈值等4项指标的特点可以将6种HBP区别开。此篇专家意见为以后HBP研究的一致性提供了基础。

3 HBP与RVP的比较

与RVP利用心肌传导不同,HBP利用希浦系统同步快速激动双侧心室,避免了RVP导致的左、右室不同步及室内不同步造成的危害,HBP是比RVP更生理、更有效的起搏方式^[11]。

Sharma等^[12]对HBP和RVP两组间起搏负荷在40%以上的患者进行比较,HBP组的心衰住院(heart failure hospitalization, HFH)明显低于RVP组。Abdelrahman等^[13]比较了332例HBP患者和433例RVP患者的临床预后,平均随访2年,HBP组的全因死亡率、HFH或升级为双心室起搏明显低于RVP组(25% vs. 36%, $P=0.02$),这种差异主要发生在起搏负荷>20%的患者。HBP组HFH明显低于RVP组,HBP组的全因死亡率有较RVP组低的趋势^[13]。起搏器依赖的心衰患者,将RVP升级为HBP,QRS波明显缩窄,随访6个月NYHA心衰分级、左室舒张末期内径改善明显^[14],表明HBP可以改善长期RVP治疗后患者的心衰症状,将RVP升级至HBP是安全有效的。Vijayaraman等^[15]对HBP与RVP的长期安全性及临床预后进行比较,平均随访5年,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)在HBP组未见明显改变,而RVP组明显降低,HBP组的死亡、HFH和起搏器诱导心肌病均明显低于RVP组。比较S-HBP、NS-HBP和右室间隔部起搏(right ventricular septum pacing, RVSP)的电同步性和左室机械同步性发现,S-HBP和高输出的NS-HBP的电同步和左室机械同步性无明显差异,均明显优于RVSP^[16]。一项对包含679例患者的Meta分析发现,在LVEF>35%的患者中行HBP较RVP能明显保护和提高LVEF,这种差异主要表现在心房颤动合并快心室率的患者中行房室结消融加起搏治疗后^[17],表明在LVEF>35%的患者中行HBP是较RVP更好的选择。

4 HBP与双心室起搏(biventricular pacing, BivP)的比较

传统心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)通过同步激动左、右心室肌,模拟生理性心脏收缩,有效治疗心衰合并心脏机械收缩失同步的患者,或用于已经有心功能不全且预期会高比例心室起搏的患者,预防起搏导致心衰加重。但这种起搏模式仍然是非生理性的,约30%的患者对CRT无反应甚至心功能恶化。2015年Lustgarten

等^[18]首次直接比较了 BiVP 与 HBP 患者预后的差异,发现 HBP 可以得到不劣于 BiVP 的效果。观察在左室导线植入失败和对 BiVP 无反应的患者中行补救性 HBP 或首选 HBP 治疗的反应,发现 HBP 可以明显缩短 QRS 波时限、提高 LVEF、改善心功能。值得一提的是 8 例对 BiVP 无反应的患者, HBP 均成功, 6 例患者 LVEF 升高, 7 例患者的心功能改善。说明 HBP 可作为部分 CRT 适应证患者的首选方案, 也可以作为 BiVP 失败或无反应的补救性治疗^[19]。在窄 QRS 波的心衰合并房颤患者中行房室结消融加 HBP 治疗, 平均随访 20 个月, HBP 可明显减少利尿剂的使用、改善心功能、提高 LVEF、降低左室舒张末期径, 这在射血分数降低的心衰患者较射血分数保留的心衰患者更明显。说明在此类窄 QRS 的心衰患者中 HBP 同样安全有效^[20]。多项研究表明, 在心衰合并右束支传导阻滞 (right bundle branch block, RBBB) 的患者中 BiVP 效果不佳, 且 QRS 波越窄, 效果越差。Sharma 等^[21]在心衰合并 RBBB 的患者中行 HBP, 成功率 95%, 平均随访 (15±23) 个月, HBP 能明显缩短 QRS 时限, 提高 LVEF [(31±10)% vs. (39±13)%, $P=0.004$], 改善心功能 (2.8±0.6 vs. 2.0±0.7, $P<0.001$), 且窄 QRS 波患者超反应率 (LVEF 升高 20% 或在 LVEF < 35% 的患者 LVEF > 50%) 明显多于宽 QRS 波患者。说明在心衰合并右束支阻滞的患者中行 HBP 是替代 BiVP 的安全有效方法, 有待进一步的 HBP 和 BiVP 的对比试验证实。

HBP 目前作为非常规心脏再同步化治疗方案, 表现出不亚于甚至优于 BiVP 的治疗效果。《2018 ACC/AHA/HRS 心动过缓和心脏传导延迟患者评估和管理指南》指出, 对于 LVEF 在 36%~50% 之间的房室阻滞患者, 如有永久性起搏的适应证, 预计超过 40% 的时间需要心室起搏, 能够提供更多生理性心室激动的技术如 BiVP 或 HBP 在防止心衰方面优于 RVP (II a); 对于房室阻滞位于房室结的患者, 可考虑 HBP 以达到生理性心室激动 (II b)^[22]。2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南也把 HBP 作为心脏再同步治疗方法之一^[23]。

5 HBP 有待解决的问题

HBP 完全通过自身传导系统激动心室, 是最生理性的心室起搏方式, 但也存在固有缺陷, 例如和传统右心室起搏相比, 手术难度明显加大, X 线曝光时间延长, 成功率较低, 感知偏低, 阈值偏高且有逐渐升高的趋势。Vijayaraman 等^[15]报告 94 例 HBP 患

者和 98 例 RVP 患者 5 年随访结果显示, HBP 植入时的阈值明显高于 BVP 组 [(1.35±0.90) V vs. (0.60±0.50) V, $P<0.01$], 随访 5 年后 HBP 组阈值升高 0.3 V 而 RVP 组升高 0.2 V, HBP 组阈值仍明显高于 RVP 组; HBP 组中有 5 位患者因失夺获、阈值升高需要调整导线, 而 RVP 组仅 2 例患者因早期导线脱位需要更换导线, 没有由于阈值升高要求更换导线的患者; HBP 组有 7 例患者因电池耗竭需要更换电池而 RVP 组仅 1 例患者因导线断裂、阈值升高使电池耗竭。

6 左束支区域起搏 (left bundle branch area pacing, LBPP)

HBP 固有的感知和阈值问题, 纠正左束支传导阻滞 (left bundle branch block, LBBB) 成功率低、阈值高, 促使人们尝试将导线移向远端, 希望跨越传导阻滞部位, 同时靠近心室有更好的感知和阈值。2016 年 Mafi-Rad 等^[24]在 10 例窦房结功能障碍的患者中, 首次尝试用螺旋固定导线从右室面旋入到左室心内膜下进行左室间隔面起搏 (left ventricular septal pacing, LVSP), 发现 LVSP 较右室心尖部起搏及 RVSP 的 QRS 波宽度更窄, 急性血流动力学指标更好, 与基线心房起搏无明显差异, 而 RVSP 或右室心尖部起搏则明显降低左室功能。随访 6 个月, LVSP 的 R 波振幅和阈值保持稳定, 无导线相关并发症。为了更深地穿刺进室间隔, Mafi-Rad 对 Select Secure 3830 电极导线进行了改良, 将其螺旋头端由 1.8 mm 延长至 4.0 mm。前 8 例在右前斜和左前斜体位右心室造影下确定电极头端在中部室间隔, 进一步采用心内超声证实电极位于室间隔中部后旋入电极, 后 2 例未采用心内超声指导也获得成功。Mafi-Rad 的研究未能证实左侧传导系统夺获。

2017 年 Huang 等^[25]报道了 1 例扩张型心肌病患者, 基线心电图呈 LBBB, QRS 波宽度为 180 ms, 左室导线放置失败, 行 HBP 10 V 不能纠正 LBBB。将导线头端向心室侧移动约 15 mm, 同时间断起搏, 发现在此处以 0.5 V/0.5 ms 起搏即可纠正 LBBB, 同时显现出 RBBB 特征, 在自身节律下此处未记录到希氏束电位, S-QRS 为 34 ms, 增加起搏电压至 8 V, 仍呈现 RBBB 特征。为证实选择性夺获了左束支, 调整 AV 间期由 40 ms 至 170 ms, 观察到在 AV 间期为 40~70 ms 时, 起搏图形呈 RBBB, 右室信号在 QRS 终末部, AV 间期渐延长至 70~120 ms 时起搏图形渐渐变窄, 呈现出正常的 QRS 形态, 证明在传导阻滞部

位的远端选择性起搏了左束支。随访1年,患者LVEF由32%升至62%,左室舒张末内径由76 mm降至42 mm,脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)由577 pg/mL降至20 pg/mL,心胸比由67%降至55%,临床心功能由NYHA IV级改善至I级,起搏阈值保持在0.5 V/0.5 ms^[25]。此报道首次提出了LBBP的概念,LBBP的阈值明显低于HBP,感知良好,随访1年保持稳定,避免了HBP时束支传导阻滞向希氏束远端发展至失夺获的危险,可以在阻滞部位远端起搏,有更大的空间有利于房室结消融。随后该团队进一步探索出了左束支区域起搏的标准流程,使LBBP更具可操作性,易于推广。

近期Chen等^[26]比较了20例LBBP患者与20例RVP患者的心电图特征和起搏参数,所有LBBP患者均手术成功,无手术相关并发症,术后三维心超明确导线头端在心室基底部分,与左室心内膜平均距离为 (1.33 ± 1.73) mm。LBBP组术中阈值 (0.73 ± 0.20) V,出院前及随访3个月阈值与RVP组比较未见明显差异,术后3个月阈值保持稳定。11例LBBP患者记录到左束支电位,平均振幅为 (0.23 ± 0.26) mV,左束支电位至QRS波起始时间为 (20.36 ± 5.28) ms,与未记录到左束支电位患者相比,两者起搏的QRS波时限未见明显差异。在LBBP组中2例LBBB的患者束支阻滞被纠正,QRS波分别由术前178 ms和168 ms降至术后120 ms和128 ms,1例RBBB患者的QRS波的由术前的188 ms降至139 ms,而RVP组的2例RBBB患者QRS波分别由术前的140 ms和163 ms升至168 ms和200 ms。此研究表明LBBP是安全可行的,阈值低且短期随访保持稳定,解决了HBP高阈值低感知及无法纠正希氏束下阻滞等问题,较RVP有更好的电同步性。

LBBP和LVSP的区别在于前者夺获了左侧传导系统,对保持左室内的电和机械同步性有重要意义^[27]。对于是否夺获束支,主要指标有:①腔内电图V波前可记录到P电位;②刺激脉冲到V5、V6导联R波顶峰的时间明显短于右室间隔面起搏;③起搏心电图形态呈RBBB,V1导联Qr、QR、rSr、rSR型,左胸前导联如V5或V6导联室壁激动时间短。部分患者可以观察到选择性左束支夺获。

目前LBBP在国内多个中心开展,已经表现出起搏参数良好且稳定,纠正LBBB成功率高,治疗心衰伴LBBB有很高的超反应率等优势,但LBBP的判断标准、手术规范及适应证尚未见系统报道,LBBP的长期有效性、安全性尚需继续观察。

7 展 望

综上所述,HBP和LBBP是非常有前景的生理性起搏模式,尤其是LBBP成功率高,参数稳定,纠正LBBB成功率高,更好地保持或恢复左室内的同步性,预计将会对未来的起搏模式,特别心动过缓心室起搏依赖的患者以及心衰伴LBBB患者的治疗选择带来革命性的变化。

[参考文献]

- [1] Kawashima T, Sasaki H. A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts[J]. *Surg Radiol Anat*, 2005, 27(3): 206-13
- [2] Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, et al. His bundle pacing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(8): 927-947
- [3] Lustgarten DL. Permanent His bundle pacing anatomy: I can see clearly now[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 16(3): 451-452
- [4] Dandamudi G, Vijayaraman P. History of His bundle pacing[J]. *J Electrocardiol*, 2017, 50(1): 156-160
- [5] Sharma PS, Ellenbogen KA, Trohman RG. Permanent His bundle pacing: the past, present, and future[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28(4): 458-465
- [6] Sharma PS, Trohman R. An electro-anatomic atlas of His bundle pacing: combining fluoroscopic imaging and recorded electrograms[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2018, 10(3): 483-490
- [7] Kosowsky BD, Scherlag BJ, Damato AN. Re-evaluation of the atrial contribution to ventricular function: study using His bundle pacing[J]. *Am J Cardiol*, 1968, 21(4): 518-524
- [8] Deshmukh P, Casavant DA, Romanynshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation[J]. *Circulation*, 2000, 101(8): 869-877
- [9] Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct his-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(1): 29-33
- [10] Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3): 460-468
- [11] Zungsontiporn N, Wu R. Can His bundle pacing prevent right ventricular pacing - induced cardiomyopathy, heart failure, or death[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 26):

- S3192-S3194
- [12] Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(2):305-312
- [13] Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20):2319-2330
- [14] Ye Y, Zhang Z, Sheng X, et al. Upgrade to his bundle pacing in pacing-dependent patients referred for pulse generator change: Feasibility and intermediate term follow up [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 260(1):88-92
- [15] Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: long-term lead performance and clinical outcomes [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(5):696-702
- [16] Zhang J, Guo J, Hou X, et al. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony[J]. *Europace*, 2018, 20(6):1010-1017
- [17] Slotwiner DJ, Raitt MH, Del-Carpio MF, et al. Impact of physiologic pacing versus right ventricular pacing among patients with left ventricular ejection fraction greater than 35%: a systematic review for the 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, doi:10.1016/j.jacc.2018.10.045
- [18] Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(7):1548-1557
- [19] Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3):413-420
- [20] Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4):e005309
- [21] Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, et al. Permanent His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(9):e006613
- [22] Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, doi:10.1016/j.jacc.2018.10.044
- [23] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789
- [24] Mafi-Rad M, Luermans JG, Blaauw Y, et al. Feasibility and acute hemodynamic effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the interventricular septum [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(3):e003344
- [25] Huang W, Su L, Wu S, et al. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12):1736.e1-1736.e3
- [26] Chen K, Li Y, Dai Y, et al. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy [J]. *Europace*, 2019, 21(4):673-680
- [27] 吴圣杰, 苏蓝, 黄伟剑. 希氏-浦肯野系统起搏的现状与展望[J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22(2):123-129

[收稿日期] 2018-12-04