

· 综述 ·

闭环刺激起搏在血管迷走性晕厥治疗中的应用现状分析

赵亚楠 樊晓寒

(北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院心血管内科, 北京 100037)

【摘要】起搏器治疗血管迷走性晕厥的获益目前仍存在争议, 通常建议用于难治性迷走性晕厥伴发心脏停搏的患者。闭环刺激起搏通过感知程控发现心脏收缩性的变化从而增加心率对血压下降作出应答。目前多项随机观察研究结果表明闭环刺激起搏对于减少心脏抑制型血管迷走性晕厥患者的晕厥发作优于传统起搏治疗, 少数研究结果表明闭环刺激起搏对于减少血管抑制型和混合型迷走性晕厥患者的晕厥发作治疗有限。

【关键词】血管迷走性晕厥; 心脏抑制型; 闭环刺激; 起搏器

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.004

Analysis Application of Closed-loop Stimulated Pacing in Treatment of Vasovagal Syncope

ZHAO Yanan, FAN Xiaohan

(Department of Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】The benefit of pacemaker in treatment of vasovagal syncope remains controversial and is currently recommended for patients with recurrent syncope and asystole. Closed-loop stimulation uses a sensing algorithm that can detect the variation in cardiac contractility and respond to drop in blood pressure by increasing the heart rate. Recently, multiple observational and randomized studies showed its superiority to conventional pacing in reducing the burden of syncopal attacks in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope. A few studies suggested that closed-loop stimulation pacing is limited in patients with vasodepressor or mixed vasovagal syncope.

【Key words】Vasovagal syncope; Cardio-inhibitory; Closed-loop stimulation; Pacemaker

晕厥为脑灌注不足引起的一过性意识丧失, 特点为发病快、持续时间短和自行完全恢复^[1]。血管迷走性晕厥(VVS)是最常见的反射性晕厥类型, 约占20%, 通常具有良性预后^[2]。虽然在老年人群中, 其他病因的晕厥变得越来越普遍, 但VVS仍约占50%^[3]。一般来说, 晕厥发作可能与暴露的环境和直立体位相关。VVS的诊断基于临床, 在大多数情况下, 病史和体格检查足以做出诊断。对于初步诊断不明确的晕厥患者, 怀疑VVS时, 建议进行倾斜试验^[4-5]。

严重复发型VVS可导致身体损伤、日常活动受限以及生活质量下降。以前的一些研究表明, 严重复

发型VVS患者植入传统起搏器是一种无效的治疗方法。最近, 多个观察和随机试验研究发现, 对于难治性心脏抑制型VVS, 闭环刺激(CLS)起搏优于传统性起搏器。

1 VVS的机制、分类及治疗现状

VVS可以是典型的或非典型的。典型的VVS是由情绪触发(恐惧、威胁、厌恶、疼痛、情绪困扰)或直立体位引起的短暂意识丧失, 并且常伴有自主前驱症状(苍白、出汗、恶心、腹部不适)。非典型的VVS包括短暂意识丧失的发作, 无任何明显的触发因素, 无或极少有自主前驱症状, 在倾斜试验期间诱导短暂意识丧

失而无其他诊断时可诊断为 VVS^[6]。

血管迷走神经反射的机制尚不完全清楚。关于血管迷走神经反射的传入部分（即从触发到自主控制和中枢的过程）知之甚少，而反射的传出部分似乎已被阐明。在大多数研究中^[7-9]，通常低血压继发于交感神经系统短暂抑制，而心动过缓继发于迷走神经张力的短暂增加，两者之前通常都是交感神经活动增加。正常情况下血液起始转移到下肢，导致右心室充盈量减少，可通过 Frank-Starling 机制导致每搏量减低及心排血量和动脉压力感受器张力下降，从而激活交感神经，导致心肌收缩力增加。而 VVS 患者，充盈不足的心室通过对左心室后壁的机械感受器过度激活来增加收缩力。这些感受器的传入信号通过迷走神经传入循环中枢，然而这样会引起交感神经短暂抑制和迷走神经反射性增加，导致外周血管扩张、血压下降和心动过缓，从而减少脑灌注导致意识丧失，这种神经心脏反射，被称为 Bezold-Jarisch 反射^[10]。

根据倾斜试验结果，VASIS 分类可将 VVS 分为混合型（Ⅰ）、心脏抑制型（Ⅱ）和血管抑制型（Ⅲ）三种类型^[11-12]。心脏抑制型以心率减慢为主而血压下降不显著。血管抑制型以血压下降为主而心率轻度减慢。混合型为心率和血压均明显下降。根据最新的晕厥患者评估和管理指南，首次发作的 VVS 的治疗包括充分的患者教育、物理抗压疗法、盐和液体摄入。对于复发型 VVS 患者，治疗包括米多君（Ⅱ a 类）、氟尿嘧啶（Ⅱ b 类）、β 受体阻滞剂（Ⅱ b 类）、直立性训练（Ⅱ b 类）、选择的 5-羟色胺再摄取抑制剂（Ⅱ b 类）和双腔起搏器治疗（Ⅱ b 类）。目前，建议双腔起搏用于高度特异的患者组（Ⅱ b 类），包括：年龄 ≥ 40 岁、复发型 VVS、自发性停搏 ≥ 3 s 伴晕厥症状或无症状暂停 ≥ 6 s^[13]。

2 CLS 起搏治疗 VVS 的机制

CLS 起搏器（BIOTRONIK，德国柏林）的研发是为了提供更类似于正常窦房结生理应答的理想传感器。CLS 是一种频率适应程控，通过监测和处理每搏右心室阻抗信号，记录静止条件下的阻抗值（参考曲线），然后将每次心室起搏的瞬时阻抗值与参考曲线进行比较，这两条曲线之间的面积差异决定了刺激频率。以起搏频率的增加作出应答，将起搏频率与心肌收缩动力学相结合。心室阻抗的增加反映了代谢需求的增加，测量心室阻抗反映了自主神经系统控制的心室收缩力的变化。自主神经系统还控制身体和精神负荷的许多其他生理反应，包括心率、血管的收缩和扩张以及呼吸速率控制。由于 CLS 程控监测由自主神经系统控制

的心室收缩性的变化，这种类型的闭环频率适应通过患者心脏状况的直接心血管反馈集成到身体的调节系统中^[14-15]。一些研究表明，CLS 可有效地在体育锻炼和精神压力测试期间提供适当的血流动力学调整^[16-17]。

VVS 患者心室收缩力的增加可能早于血压和心率的下降，而晕厥发作时传统起搏系统增加心率过晚，因此可能不能有效地预防晕厥发作。CLS 起搏通过测量右心室导线和装置之间的局部心肌阻抗来追踪心室收缩性的变化，并快速激活房室序贯起搏，可预测交感神经张力的减低和平衡迷走神经张力的增加。当右心室充盈量减少时（例如晕厥早期），导线电阻增加，从而增加对 CLS 程控的刺激，甚至早于心动过缓或心脏停搏的表现，通过增加起搏心率作出应答，使心率增加到足以提高心排血量和血压^[18]。1980 年末 CLS 首次出现，自从 2002 年开始，多数观察性和随机性试验评估 CLS 起搏用于 VVS 的有效性。一些研究表明，这种起搏程控方法可通过增加心率从而有效预防血压下降和减少晕厥发作。最近，多个观察和随机试验研究发现 CLS 起搏对于难治性心脏抑制型 VVS 治疗优于传统性起搏器（见表 1）。

表 1 CLS 起搏用于难治性迷走性晕厥的研究

作者	研究对象 (n)	平均年龄 (岁)	男性 (n,%)	VVS 分型	分组 (n)	随访时间
Occhetta ^[19]	34	65±10	26, 47%	I、II 型	CLS 组 (34)	12 ~ 50 个月
Occhetta ^[20]	50	59±18	27, 54%	II 型	CLS 组 (41), DDI 组 (9)	12 ~ 36 个月
Kanjwal ^[21]	35	41±11	6, 17.1%	II 型	CLS 组 (32), 传统起搏器组 (12)	9(±3) 个月
Palmisano ^[22]	41	53±16	18, 43.9%	II 型	CLS 组 (25), 传统起搏器组 (16)	(4.4 ± 3.0) 年
Russo ^[23]	50	53±5	33, 66%	II 型	CLS 开关各 18 个月	36 个月
Bortnik ^[24]	35	59±15		II、III 型	CLS 组 (35)	(61±35) 个月
Yu ^[25]	64	44±14	12, 18.7%	II 型	CLS 组 (64)	(3.81 ± 1.9) 年
Baron-Esquivias ^[26]	46	56±11	22, 47.8%	II 型	CLS 组 (46)	(22.2 ± 5.1) 个月
Griesbach ^[27]	17	63±10	8, 47.1%	II、III 型	CLS 组 (17)	4 ~ 48 个月

3 CLS 起搏治疗 VVS 的研究证据

CLS 起搏用于晕厥患者由 Griesbach 等^[27]首次报道，该项研究对象为 14 例心脏抑制型和 3 例血管抑制

型 VVS 患者, 17 例患者均植入 CLS, 结果显示所有患者行倾斜试验均无法诱发晕厥, 然而, 血管抑制型 VVS 行倾斜试验时起搏器应答较少。2012 年 Bortnik 等^[24]报道的一项回顾性研究纳入 35 例研究对象, 分别为 29 例心脏抑制型和 6 例血管抑制型 VVS 患者, 所有患者均行 CLS 起搏, 结果为所有患者生活质量明显改善和晕厥次数减少, 其中 29 例患者晕厥症状未再复发。2003 年 Occhetta 等^[19]报道第一个比较 DDD-CLS 和 DDI 起搏器的前瞻性、单盲随机对照研究。入选 34 例混合型或心脏抑制型 VVS 患者, 27 例为心脏抑制型, 7 例为混合型 VVS。其中 6 例混合型 VVS 植入起搏器后重复倾斜试验, 1 例患者在 DDD 和 CLS 模式下倾斜试验结果均为阴性, 1 例在 CLS 模式下倾斜试验结果为阳性, 2 例患者在 DDD 模式下倾斜试验阳性, 而 CLS 模式下结果阴性, 2 例在两种模式下倾斜试验结果均为阳性。

INVASY 研究表明双腔 CLS 起搏可有效预防心脏抑制型 VVS 的晕厥复发^[20]。Kanjwal 等^[21]研究为回顾性研究, 入选 35 例复发性心脏抑制型 VVS, 结果显示 CLS 组较传统起搏器组晕厥发作次数减少 >50%, 有明显统计学差异 (84% vs 27%, $P=0.002$), 并且植入 CLS 起搏器可提供前驱症状使患者避免意识丧失所致的摔倒损伤。TIRECS 研究纳入 30 例心脏抑制型 VVS 患者, 结果表明 CLS 起搏与传统起搏相比可明显减少倾斜试验诱导的晕厥发作 ($P<0.001$), 在不能阻止晕厥发作时, 可有效延缓晕厥发作的时间 ($P=0.032$)^[22]。SPAIN 研究纳入 46 例心脏抑制型 VVS 患者, 结果显示植入 CLS 起搏器可使晕厥发作次数减少 $\geq 50\%$, 有统计学意义 ($P=0.017$)^[26]。

4 CLS 起搏治疗 VVS 存在的问题和展望

目前共有 11 项研究 (5 个回顾性、2 个前瞻性、3 个随机单盲对照、1 个随机双盲研究) 评估 CLS 起搏对 VVS 的作用。虽然 CLS 起搏研究数量不多, 但大致入选标准都类似, 多数入选的研究对象为年龄 >40 岁的药物治疗无效的难治性心脏抑制性 VVS 患者, 仅有少数研究纳入混合型或血管抑制型 VVS 患者。多数研究结果证实 CLS 起搏对于减少心脏抑制型 VVS 的复发和改善生活质量优于传统起搏, 不像传统起搏的研究结果经常存在争议。目前尚无研究结果支持记录到心动过缓和心脏停搏的混合型或血管抑制型 VVS 患者应用 CLS 起搏可获益的观点, 目前仍处于评估过程中。但目前已知研究的研究对象数均较少, 严格入选标准和缺乏标准的试验设计限制了该结果的通用性。希望未来有大规模、多中心、更好的研究设计来

证实 CLS 起搏对于 VVS 的有效性, 对于 CLS 起搏的指征、并发症和长期的结果有更好的诠释。

参考文献

- [1] Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12:e41-63.
- [2] Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347:878-885.
- [3] del Rosso A, Alboni P, Brignole M, et al. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96:1431-1435.
- [4] Arthur W, Kaye GC. The pathophysiology of common causes of syncope[J]. *Postgrad Med J*, 2000, 76(902):750-753.
- [5] Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope(version 2009)[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(21):2631-2671.
- [6] Alboni P, Alboni M. Typical vasovagal syncope as a "defense mechanism" for the heart by contrasting sympathetic overactivity[J]. *Clin Auton Res*, 2017, 27:253-261.
- [7] Alboni P, Bondanelli M, Dinelli M, et al. Role of the serotonergic system in the genesis of vasovagal syncope[J]. *Europace*, 2000, 2:172-180.
- [8] Grubb BP. Dysautonomic (orthostatic) syncope. In: Grubb BP, Olshansky B (eds) *Syncope: mechanisms and management*[M]. Futura, Armonk, 1998:73-106.
- [9] Jardine DL, Melton IC, Crozier JG, et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(5):H1804-H1809.
- [10] White CM, Tsikouris JP. A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20:158-165.
- [11] Sutton R, Petersen M, Brignole M, et al. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope[J]. *Eur J Card Pacing Electrophysiol*, 1992, 3:180-183.
- [12] Brignole M, Menozzi C, del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification[J]. *Europace*, 2000, 2:66-76.
- [13] Writing Committee Members, Shen WK, Sheldon RS, et al. 2017 ACC/ AHA/ HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 (8):e155-217.
- [14] Chandiramani S, Cohorn LC, Chandiramani S. Heart rate changes during acute mental stress with closed loop stimulation: report on two single-blinded, pacemaker studies[J]. *PACE*, 2007, 30:976-984.
- [15] Res JCJ, van Woersem RJ, Malinowski K, et al. Dual-chamber pacing and closed-loop regulation clinical results[J]. *Prog Biomed Res*, 1997, 3:118-121.
- [16] Chandiramani S, Cohorn LC, Chandiramani S. Heart rate changes during acute mental stress with closed loop stimulation: report on two single-blinded, pace-makers studies[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30:976-984.
- [17] Coenen M, Malinowski K, Spitzer W, et al. Closed loop stimulation and accelerometer-based rate adaptation: results of the PROVIDE

- study[J]. *Europace*,2008,10:327-333.
- [18] Ruzieh M,Grubb BP.Vasovagal syncope—role of closed loop stimulation pacing[J].*Trends Cardiovasc Med*,2018,28(8):534-538.
- [19] Occhetta E, Bortnik M, Vassanelli C. The DDDR closed loop stimulation for the prevention of vasovagal syncope: results from the INVASY prospective feasibility registry[J]. *Europace*,2003,5:153-162.
- [20] Occhetta E,Bortnik M,Audoglio R,et al. Inotropy controlled pacing in vasovagal syncope(INVASY):a multicentre randomized, single blind,controlled study[J]. *Europace*,2004,6:538-547.
- [21] Kanjwal K,Karabin B,Kanjwal Y,et al. Preliminary observations on the use of closed-loop cardiac pacing in patients with refractory neurocardiogenic syncope[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2010,27:69-73.
- [22] Palmisano P,Zaccaria M,Luzzi G,et al. Closed-loop cardiac pacing vs. conventional dual-chamber pacing with specialized sensing and pacing algorithms for syncope prevention in patients with refractory vasovagal syncope:results of a long-term follow-up[J]. *Europace*,2012,14:1038-1043.
- [23] Russo V,Rago A,Papa AA,et al.The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope:a prospective, randomised, single-blind,crossover study[J]. *Heart*,2013,99:1609-1613.
- [24] Bortnik M,Occhetta E,Dell'Era G,et al. Long-term follow-up of DDDR closed-loop cardiac pacing for the prevention of recurrent vasovagal syncope[J]. *J Cardiovasc Med*,2012,13:242-245.
- [25] Yu S,Kanjwal K,He W,et al. A long-term follow-up on the use of closed-loop cardiac pacing in patients with refractory neurocardiogenic syncope[J]. *J Innovations Card Rhythm Manag*,2015,6:1982-1985.
- [26] Baron-Esquivias G,Morillo CA,Moya-Mitjans A,et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope:the SPAIN study[J]. *J Am Coll Cardiol*,2017,70:1720-1728.
- [27] Griesbach L,Huber T,Knote B,et al. Closed loop stimulation:therapy for malignant neurocardiogenic syncope[J]. *Prog Biomed Res*,2002,7:242-247.

收稿日期: 2019-02-27

光学相干断层成像在急性冠脉综合征介入治疗中的应用

李润土¹ 何泉²

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】光学相干断层成像在冠状动脉介入应用中有着高分辨率、高敏感性等特点, 其对急性冠脉综合征患者冠状动脉介入的指导、术后的评估均有较大的指导意义。现对目前光学相干断层成像指导急性冠脉综合征介入治疗中的应用进行综述。

【关键词】光学相干断层成像; 急性冠脉综合征; 冠状动脉介入治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.005

Application of Optical Coherent Tomography in Interventional Therapy of Acute Coronary Syndrome

LI Runtu¹, HE Quan²

(1.Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China; 2.Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】Optical coherence tomography is featured by its high resolution and sensitivity in coronary intervention. It has significant guidance for coronary intervention and post-operative evaluation of acute coronary syndrome. This article will review the application of optical coherence tomography in interventional therapy of acute coronary syndrome.

【Key words】Optical coherence tomography; Acute coronary syndrome; Coronary artery interventional therapy

通讯作者: 何泉, E-mail: hequan822@aliyun.com