

超声心动图技术在优化心脏再同步化治疗效果中的应用

黄晓凤 熊峰

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心研所, 四川 成都 610036)

【摘要】心脏再同步化治疗是一种成熟地用于治疗心力衰竭的方法,可有效减轻患者心力衰竭症状并降低死亡率,延长生存期,但目前仍有部分患者接受心脏再同步化治疗后未获益,可能与患者筛选、电极植入、术后参数等方面有关。超声心动图技术具有无创、实时及可重复性等优点,成为协助优化心脏再同步化治疗疗效的重要工具。

【关键词】超声心动图;心脏再同步化治疗;优化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.020

Application of Echocardiography in Optimizing Cardiac Resynchronization Therapy

HUANG Xiaofeng, XIONG Feng

(The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, Sichuan, China)

【Abstract】As a mature treatment for heart failure, cardiac resynchronization therapy can release heart failure symptoms effectively, reduce the death rate and improve rate of survival. At present, there are still some patients do not benefit from cardiac resynchronization therapy, which may related to patient selection, electrode implantation, parameter optimization or other aspects. Ultrasonic cardiography, which is non-invasive and repeatable, making it an important way for the optimization of cardiac resynchronization therapy.

【Key words】Echocardiography; Cardiac resynchronization therapy; Optimize

对于慢性心力衰竭患者,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)可有效改善患者症状,降低死亡率。2016 年 ESC 指南将其列为慢性中至重度心力衰竭(NYHA II ~ IV 级)、左室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$ 、左束支传导阻滞患者的 I 类适应证^[1]。但目前仍有近 1/3 的患者接受 CRT 治疗后心功能未改善^[2],可能与是否存在可纠正的机械不同步、心肌整体或局部瘢痕、不可逆的心肌功能障碍、左室电极植入部位以及起搏器参数设置等有关。超声心动图(ultrasonic cardiography, UCG)对于术前筛选合适的患者并预测 CRT 疗效、术中指导左室电极放置、术后优化起搏器参数和评估患者的长期预后等有巨大潜力,并具有无创、可重复性佳、安全、无电离辐射等优点。现就 UCG 在辅助优化 CRT 疗效方面做一综

述,供临床参考。

1 UCG 与患者选择及预测 CRT 反应

鉴于 CRT 设备植入的固有风险和维护成本,降低 CRT 的“无反应”率是一个重要的目标。可通过 UCG 预测 CRT 反应的参数主要有:左室大小、左室收缩功能、左室收缩储备、左室舒张功能、左室瘢痕等^[3]。

目前指南不推荐左室大小作为患者筛选的参数,但基于以下原因,评估左室大小仍有必要:(1)极度扩张的左室(舒张末期直径 ≥ 75 mm)可能无法恢复收缩功能而对 CRT 缺乏反应^[4];(2)CRT 对左室重构的影响在术前左室大小不明的情况下难以评价。运用双平面 Simpson 法测量 LVEF 评估左室收缩功能可用于筛选适合 CRT 的患者^[2],该方法操作便捷、在临床试验中应用广泛,因此目前是评价左室收缩功能的主要

基金项目:四川省科技厅科研课题(2018JY0385);成都市科技局科研课题(2018-YF05-00185-SN)

通讯作者:熊峰, E-mail: xiong.feng05@163.com

方法。有研究提出, LVEF 在 CRT 后增加 $>5\%$ 、左室收缩末期容积减小 10% 是定义左室重构逆转的最佳指标, 可预测 CRT 的疗效^[5]。左室收缩储备可用于识别可能对 CRT 有反应的患者, 通常使用负荷 UCG 进行评估, 注射多巴酚丁胺或运动时存在左室收缩储备, 患者对 CRT 有反应的概率更高^[6]。左室舒张功能主要通过左室充盈时间(获得二尖瓣口脉冲多普勒, 从舒张早期 E 峰开始到舒张晚期 A 峰结束的时间)评价, 左室充盈时间较长提示左室前负荷的增加, 可预测 CRT 术后左室重构的逆转^[7]。传统超声通过室壁运动障碍、室壁变薄(舒张期室壁厚度 $\leq 5\text{ mm}$)、心肌回声增强辨认透壁瘢痕, 如果有至少 3 个相邻节段的透壁瘢痕存在(16 节段模型中约 20% 的心肌), 提示对 CRT 反应不佳^[8]。

2 评估机械不同步

心脏机械不同步通常分为房室不同步、室间不同步及心室内不同步^[9], 目前研究较多的是心室内不同步。术前对心脏机械不同步的评估可对患者筛选提供关键依据, 并以此预测患者对 CRT 的反应。目前的心力衰竭指南中, 仍以体表心电图 QRS 波群时限和形态作为不同步的指标并以此指导 CRT 的应用, 但 QRS 波群时限及形态有时不能准确地反映机械不同步的部位及严重程度, 而 UCG 及其新技术在准确评估心脏机械不同步的部位、范围及程度方面具有较大优势。

2.1 UCG 对房室不同步的评估

房室不同步是指心房和心室之间存在电机械延迟。房室不同步导致心房和心室生理性协调收缩改变, 增加收缩前二尖瓣反流、减少左室充盈, 导致心功能降低。UCG 对房室不同步可通过左室充盈时间占整个心动周期的百分比评价, $\leq 40\%$ 反映明显的机械不同步和预测对 CRT 较好的反应^[10]。患者心律整齐时左室充盈时间通过测量二尖瓣口血流频谱 E 峰起始至 A 峰结束的时间获得, 对于心房颤动患者则测量 5 个心动周期取平均值。一些临床回顾性研究指出经过 UCG 优化房室间期可减轻房室不同步、增加射血分数, 有利于左室重构逆转^[11]。

2.2 UCG 与室间不同步

室间不同步是指某个心室相对另一心室收缩的延迟。超声评估室间不同步可通过左、右室射血前期时间差进行。具体方法为测量心电图 QRS 波群起始分别至主动脉、肺动脉血流频谱起始的时间差, 有研究提出当两者延迟时间差 $\geq 40\text{ ms}$ 时, 可认为存在明显室间不同步, 预测对 CRT 反应性良好^[12]。

2.3 UCG 与室内不同步

心室内的不同步是指左室不同节段收缩的明显

延迟, 由区域性电激活延迟、区域收缩异质性或两者共同引起。区域性电激活延迟是 CRT 的病理生理基础。近年来, 发展出多种 UCG 技术评估室内不同步, 其可行性、重复性、预测价值各有特点, 但目前对于哪一个参数最佳还未达成一致。例如运用组织多普勒成像评估左室纵向不同步, 主要参数有: 侧壁-间隔达峰时间标准差 $\geq 60\text{ ms}$ 、左心室 12 节段(6 基底段、6 中间段)达峰时间标准差 $\geq 32.6\text{ ms}$, 可分别反映左室内不同步。早期运用 M 型超声测量室间隔和后壁的运动延迟时间评估左室径向不同步, $\geq 130\text{ ms}$ 可认为存在心室内不同步。PROSPECT 研究比较了这些参数, 结果表明没有相关参数的预测价值明显高于心电图, 此外, 一些参数的可行性和重复性非常有限。随后的研究认为, 一些新的超声技术有预测 CRT 反应的价值, 最受关注的是斑点追踪成像(speckle tracking imaging, STE)及三维 UCG。

2.3.1 STE 对室内同步性的评估

STE 是一个量化心肌力学的工具, 其利用高分辨率的二维灰阶图像分析心肌声学斑点的运动轨迹, 将心脏空间扭转变形能力与心脏纵向、横向收缩能力结合起来综合评价左心室整体收缩的同步性。可评估心肌的纵向应变、圆周应变及径向应变。其中径向的应变率最为常用, 当前间隔与左室后壁之间的径向应变峰值时间差 $> 130\text{ ms}$ 时定义为左室显著的不同步^[13], 有研究提出, 径向应变率与 CRT 术后的反应及生存率显著相关^[14], 该方法较 LVEF 的预测价值更好^[15]。另外一些研究提出, 在圆周应变中测量 QRS 波群起始至应变多峰第一个峰值时间的标准差显示最佳预测价值^[16]。在 Khidir 等^[17]进行的一项大样本研究中, 提出左室纵向应变受损是 CRT 后全因死亡、心脏移植、心脏辅助装置植入的独立预测因子。STE 与组织多普勒相比具有角度独立性, 更能区别局部心肌力学, 并可以分析心肌三个运动方向(纵向、环周和径向)的不同步性, 其局限性在于需要优质的图像进行分析。

2.3.2 三维 UCG 对室内同步性的评估

三维 UCG 是一种可用于评估左室整体和局部功能的超声技术, 评估不同步的参数包括左室容积变化率、左室收缩末期容积达峰时间标准差等^[18]。其中容积变化率可准确测量心室整体和局部的容积变化, 描绘左室容积-时间曲线, 当各节段同步运动时, 时间差异小, 曲线的形态相似; 当各节段运动不同步时, 时间差异大, 曲线形态分散。左室收缩末期容积达峰时间标准差通过软件自动计算左室 16 或 17 节段收缩末期容积达峰时间的标准差(Tmsv-SD)、最大时间差异

(Tmsv-Dif) 及其标准化值 (Tmsv-SD%、Tmsv-Dif%) , 其中 Tmsv16-SD% 代表收缩不同步指数, 用于评价左心室运动的同步性, 近年来有研究提出左室 16 节段收缩不同步指数 $>6.4\%$ 或 $>9.8\%$ 为左室收缩不同步的截点值^[19]。三维 UCG 的优点是可同时观察整体及各节段的容积变化, 缺点为图像分辨率较低, 而且不同软件之间缺乏统一标准, 兼容性差。有研究应用三维斑点追踪技术评估左室不同步, 优势是考虑了在同一心动周期心肌节段在三维空间收缩的复杂性, 然而仍然有存在的技术问题限制了其在心脏再同步领域的广泛应用^[20]。

3 UCG 与左室电极植入

将左室起搏导线放置于最佳位置在增加 CRT 术后反应性中占有相当重要的地位, 有研究提出在左室最晚激动部位起搏可使 CRT 达到最佳的效果^[21]。Khan 等^[22]进行了有针对性的左室电极植入的独立的随机实验, 实验纳入 220 例患者以 1:1 的方式随机分配到超声引导或常规左室导联植入组中; UCG 通过二维斑点追踪径向应变成像找出左室最晚激动部位, 同时远离径向应变增厚率 $<10\%$ 的疑似瘢痕的节段, 在超声引导电极植入组中, 6 个月时对 CRT 有反应者比例更高 (70% vs 55% , $P < 0.05$), 大于 15% 的患者出现了左室逆向重构 ($P < 0.05$); 二次分析中, 超声指导组的患者因心力衰竭住院或死亡的更少, 左室电极植入部位与左室最晚激动部位相一致的患者对 CRT 的反应增加了 4 倍, 相似的, 左室电极植入时远离瘢痕部位与更好的临床结局相关。Bakos 等^[23]研究了 39 例有 CRT 适应证的患者, 术前通过 STE 确定左室最晚激活点、心脏 CT 扫描评价冠状静脉窦及其分支解剖、MRI 扫描评估心肌活性, 以综合指导左室电极植入, 结果显示可使 95% 的患者左室电极植入最佳部位, 术后 6 个月左室收缩末期容积有显著统计学意义的降低, 而 LVEF 有明显提高 ($P < 0.01$)。

4 UCG 与 CRT 起搏参数优化

起搏参数优化的重点是对房室间期及室室间期的优化。房室间期过短时会使左室过早收缩、二尖瓣提前关闭, 减少左房收缩对左室充盈的贡献; 房室间期过长则使左房过早收缩, 减少左室充盈的时间, 并可能导致收缩期二尖瓣反流量增加, 均不利于左室充盈。房室间期优化的目的是尽量使左室充盈达最佳, 从而增加每搏量, 同时使左房排空, 恢复左房血流动力学。室室间期优化目的在于使心室达到最大程度同步化, 使左室收缩更为协调, 最终增加 LVEF。

4.1 UCG 辅助间期优化的方法

目前有多种多普勒超声技术应用于 CRT 术后房

室间期优化。常用的有二尖瓣血流频谱法、主动脉血流速度时间积分 (velocity time integral, VTI) 等^[24]。二尖瓣血流频谱法通过测量二尖瓣口血流频谱、评估二尖瓣反流程度对房室间期进行优化, 逐渐递减房室间期, 当二尖瓣频谱 E 峰与 A 峰分离, A 峰完整且 E、A 峰 VTI 值最大, 左心室充盈时间最长, 二尖瓣反流程度最小时为最佳房室间期。主动脉 VTI 与每搏量呈正相关, 其测量方法简便, 分别在不同的房室间期测量主动脉 VTI 值, 当 VTI 值达到最高时房室间期得到优化。

最常用的调节室室间期的超声学方法是通过评估每搏量或心排量进行。基于以上原理, UCG 用于优化室室间期的方法主要包括主动脉 VTI 和组织多普勒成像。目前最常用的是主动脉 VTI 法, 类似于房室间期优化, 在不同室室间期, 测量主动脉 VTI, 得到最大的 VTI 时为最优的室室间期。

4.2 UCG 辅助间期优化的获益及仍存在的问题

间期优化对于血流动力学的益处在接受 CRT 的患者中已得到证实。而与此对应的, 约 50% 对 CRT 无反应者, 房室及室室间期未达最优^[25]。此外, 优化的房室及室室间期可以部分补偿次优的左室电极植入; 对于有心肌缺血及梗死瘢痕的患者, 优化的室室间期可以部分弥补透壁瘢痕起搏的负面影响^[26]。有研究认为间期优化会导致即刻的左室收缩及舒张功能的改善, 但是这些改善并没有最终转化为临床结局的改善或对 CRT 应答率的提高^[24]。目前的指南也不建议所有接受 CRT 的患者常规进行间期优化, 而仅对特殊的亚群进行优化: 对 CRT 无反应者、心力衰竭与心肌缺血因素相关者及需要心房起搏者^[2]。

目前间期优化仍存在许多问题。首先, 最优的房室间期及室室间期会随着时间的推移而不断变化, 需要不断评估。第二, 超声指导的间期优化通常是在休息状态进行, 与生活中的运动条件不同, 因此在静息状态下优化的房室和室室间期不一定达到最佳。第三, 先进行房室间期还是室室间期优化或是二者同时进行, 在不同研究中尚无定论。临床常先进行房室间期优化, 再进行室室间期优化。尽管已经提出多种方法优化房室及室室间期, 但对于哪种方法最佳尚未取得一致意见^[27-28]。

5 结论

近年来, UCG 在 CRT 领域的作用逐步清晰, 但仍然存在许多不确定性。目前 UCG 评估机械不同步还没有最佳的方法, 相比以前的超声技术, STE 及三维 UCG 可提供更可靠的参数。以确定左室最佳起搏位点, UCG 还可明确最迟激活部位, 定位瘢痕, 避免透壁

瘢痕部位起搏。对于是否需要在 UCG 辅助下进行间期优化,现有的证据是矛盾的,但是 UCG 对 CRT 无应答者、有缺血性心肌病者、有梗死性瘢痕者和需要心房起搏者的间期优化是有效的。最后,得益于 UCG 的便捷性、无电离辐射特性、无毒性等特点,对接受 CRT 的患者,一般采用 UCG 进行随访。不可否认的是,UCG 在 CRT 治疗中有着重要的作用,相信随着技术的发展更新,UCG 有望成为 CRT 治疗的常规指导手段。

参考文献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(12):1167.
- [2] Jones S, Lumens J, Sohail SMA, et al. Cardiac resynchronization therapy: mechanisms of action and scope for further improvement in cardiac function [J]. *Eurpace*, 2017, 19(7):1178-1186.
- [3] Rickard J, Michtalik H, Sharma R, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: a systematic review [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225:345-352.
- [4] Mele D, Bertini M, Malagù M, et al. Current role of echocardiography in cardiac resynchronization therapy [J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(6):699-722.
- [5] Rickard J, Baranowski B, Wilson Tang WH, et al. Echocardiographic predictors of long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: what is the optimal metric [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28(4):410-415.
- [6] Ciampi Q, Carpeggiani C, Michelassi C, et al. Left ventricular contractile reserve by stress echocardiography as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):223.
- [7] Verbrugge FH, Verhaert D, Grieten L, et al. Revisiting diastolic filling time as mechanistic insight for response to cardiac resynchronization therapy [J]. *Eurpace*, 2013, 15(12):1747-1756.
- [8] Mele D, Agricola E, Monte AD, et al. Pacing transmural scar tissue reduces left ventricle reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1):94-101.
- [9] Mele D, Luisi GA, Malagù M, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony: does it still matter [J]. *Echocardiography*, 2018, 35(5):707-715.
- [10] Sassone B, Capecci A, Boggian G, et al. Value of baseline left lateral wall postsystolic displacement assessed by M-mode to predict reverse remodeling by cardiac resynchronization therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(3):470-475.
- [11] Sinner GJ, Gupta VA, Seratnaehi A, et al. Atrioventricular dyssynchrony from empiric device settings is common in cardiac resynchronization therapy and adversely impacts left ventricular morphology and function [J]. *Echocardiography*, 2017, 34(4):496-503.
- [12] Kuznetsov VA, Soldatova AM, Kasprzak JD, et al. Echocardiographic markers of dyssynchrony as predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy - a pilot study [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2018, 16(1):24.
- [13] Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(14):1690-1700.
- [14] Fulati Z, Liu Y, Sun N, et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2018, 16(1):30.
- [15] Delgado-Montero A, Tayal B, Goda A, et al. Additive prognostic value of echocardiographic global longitudinal and global circumferential strain to electrocardiographic criteria in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(6): pii: e004241.
- [16] Seo Y, Ishizu T, Machino-Ohtsuka T, et al. Incremental value of speckle tracking echocardiography to predict cardiac resynchronization therapy (CRT) responders [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): pii: e003882.
- [17] Khidir MJH, Abou R, Yilmaz D, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(10):1533-1539.
- [18] Cai Q, Ahmad M. Left ventricular dyssynchrony by three-dimensional echocardiography: current understanding and potential future clinical applications [J]. *Echocardiography*, 2015, 32(8):1299-1306.
- [19] Høi U, Bax JJ, Delgado V, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by three-dimensional echocardiography: Prognostic value in patients undergoing cardiac resynchronization therapy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(5):780-787.
- [20] Goresan J, Tayal B. Newer echocardiographic techniques in cardiac resynchronization therapy [J]. *Heart Fail Clin*, 2017, 13(1):53-62.
- [21] Liang Y, Yu H, Zhou W, et al. Left ventricular lead placement targeted at the latest activated site guided by electrophysiological mapping in coronary sinus branches improves response to cardiac resynchronization therapy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(12):1333-1339.
- [22] Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(17):1509-1518.
- [23] Bakos Z, Markstad H, Ostenfeld E, et al. Combined preoperative information using a bullseye plot from speckle tracking echocardiography, cardiac CT scan, and MRI scan: targeted left ventricular lead implantation in patients receiving cardiac resynchronization therapy [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(5):523-531.
- [24] Cobb DB, Gold MR. The role of atrioventricular and interventricular optimization for cardiac resynchronization therapy [J]. *Heart Fail Clin*, 2017, 13(1):209-223.
- [25] Urbanek B, Kaczmarek K, Klimczak A, et al. Potential benefit of optimizing atrioventricular & interventricular delays in patients with cardiac resynchronization therapy [J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146(1):71-77.
- [26] Tolosana JM, Brugada J. Optimizing cardiac resynchronization therapy devices in follow-up to improve response rates and outcomes [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2019, 11(1):89-98.
- [27] Rowe MK, Kaye GC. Advances in atrioventricular and interventricular optimization of cardiac resynchronization therapy - what's the gold standard? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(3):183-196.
- [28] Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, et al. The role of echocardiography in the optimization of cardiac resynchronization therapy: current evidence and future perspectives [J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2017, 11:133-145.

收稿日期:2019-06-17