

# 左室四极导线在心脏再同步化治疗中的应用进展

胡威<sup>1,3</sup> 苏芳菊<sup>3</sup> 张卫泽<sup>1,2,3</sup>

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 西安国际医学中心医院心脏病医院, 陕西 西安 710100; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院心血管内科, 甘肃 兰州 730050)

**【摘要】**心脏再同步化治疗是目前治疗慢性心力衰竭最有效的手段之一,但临床上大约 30% 的患者对心脏再同步化治疗无反应,存在膈神经刺激和高起搏阈值等问题严重困扰着临床医师。左室四极导线的出现可有效解决上述问题,不仅可改善患者的临床症状,而且可提高心脏再同步化治疗反应,在临床上有着广阔的应用前景。

**【关键词】**左室四极导线;心脏再同步化治疗;慢性心力衰竭

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.013

## Application of Left Ventricular Quadrupole in Cardiac Resynchronization Therapy

HU Wei<sup>1,3</sup>, SU Fangju<sup>3</sup>, ZHANG Weize<sup>1,2,3</sup>

(1. The Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China; 2. Heart Hospital, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi, China; 3. Department of Cardiology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu, China)

**【Abstract】**Cardiac resynchronization therapy (CRT) is one of the most effective methods for the treatment of chronic heart failure. However, about 30% of patients in clinical practice do not respond to CRT. The presence of phrenic nerve stimulation and high pacing threshold seriously plague clinicians. The appearance of the left ventricular quadrupole can effectively solve the above problems. It not only can improve the clinical symptoms of patients, but also can improve the CRT response, and has broad application prospects in clinic.

**【Key words】**Left ventricular quadrupole; Cardiac resynchronization therapy; Chronic heart failure

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是目前全球性的公共卫生问题之一,不仅发病率和死亡率高,而且给社会保健和医疗体系带来沉重的经济负担。尽管在标准足量的心力衰竭药物基础上取得了一定的进步,但每年因心力衰竭导致的死亡人数却在不断攀升。随着医疗器械的不断进步,心脏再同步化治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 成为 CHF 终末期最有效的治疗措施。CRT 不仅能降低 CHF 患者的病死率和再入院率,而且能改善临床症状和提高心功能,已有大量的临床试验证明 CRT 治疗 CHF 的安全性和有效性。

然而,在植入 CRT 的患者中,约 1/3 反应低下,存在导线移位错位、膈神经刺激 (phrenic nerve stimulation, PNS) 和左室起搏阈值高等问题,影响 CRT 疗效,严重困扰着临床医师。左室四极导线可在 4 个独立的左室位置实现十几种不同向量的起搏配置,不仅有效避免 PNS、左室心尖部起搏导线移位和减少左

室高阈值等问题,而且能提高 CRT 疗效和临床安全性。现就左室四极导线在 CRT 中的研究进展做一综述。

### 1 左室四极导线概述

目前国内临床常用的左室四极导线包括两种不同型号,美敦力公司的 Attain Performa 和圣犹达公司的 Quartet TM 左室四极导线。2013 年圣犹达公司的 Quartet TM 四极导线率先在中国上市,它包括一个“S”型远端电极 (D1) 和 3 个近端环状电极 (M2、M3、P4),D1 到 M2、M3、P4 的距离分别为 20 mm、30 mm、47 mm。右室电极 (RV) 作为阳极,M2 和 P4 可作为阳极或阴极,通过两两组合可组成 D1-M2、D1-P4、D1-RV、M2-M3、M2-P4、M2-RV、M3-P4、M3-RV、P4-M2 和 P4-RV 10 种不同起搏向量配置。2016 年 5 月美敦力公司的 Attain Performa 四极导线在国内上市,包括 4298、4398 和 4598 三个不同型号。Attain Performa 四极导线第一个电极与第二个、第三个和第四个电极之

间的间距分别为 21 mm、22.3 mm 和 43.3 mm; 每种导线通过不同组合可组成 16 种不同起搏向量配置<sup>[1]</sup>。左室四极导线不仅可增加植入导线的稳定性, 而且可减少并发症, 提升 CRT 治疗效果。

## 2 左室四极导线的优势

### 2.1 提高手术成功率和缩短手术时间

左室四极导线比传统双极导线为 CRT 提供了更好的起搏配置, 不仅降低了手术难度, 而且便于术者操作, 提高导线植入成功率, 同时减轻患者痛苦, 减少术中辐射剂量和造影剂使用量。成功放置四极导线后, 可迅速获得理想起搏阈值, 发生 PNS 等不良反应概率降低, 无需反复调整导线位置和更换靶血管, 简化了手术操作步骤, 进而缩短手术时间。Yang 等<sup>[2]</sup>分析了 516 例接受双极导线 ( $n = 278$ ) 或左室四极导线 ( $n = 238$ ) 的 CRT 患者, 发现四极导线组植入成功率显著升高, 且手术相关并发症明显减少。一项多中心研究<sup>[3]</sup>纳入了 418 例植入四极 ( $n = 230$ ) 或双极导线 ( $n = 188$ ) 的心脏再同步除颤器 (cardiac resynchronization therapy-defibrillator, CRT-D) 的患者, 发现四极导线组植入时间和透视时间明显缩短, 手术流程简化, 术中并发症少。

### 2.2 避免心尖起搏

左室四极导线有多个起搏电极, 1 个尖端电极到 3 个环状电极的间距分别为 20 mm、30 mm 和 47 mm, 不同电极间的两两组合, 有利于植入左室理想起搏位点。由于大多数符合 CRT 手术指征患者的最迟心室激动部位位于左室侧壁或侧后壁, 为保证电极稳定性, 常将电极放置位置靠近心尖部, 但并不一定是 CRT 的有效位置, 即使四极导线末端植入心尖部, 也可通过起搏近端阴极环, 从而起到“插入心尖, 起搏心底”的效果, 进一步提高 CRT 反应。临床上约 30% 的患者对 CRT 无反应, 原因之一就是左室电极位置欠佳<sup>[4]</sup>。Calo 等<sup>[5]</sup>利用超声心动图对 22 例植入四极导线 CRT 系统的患者进行评估, 选择了最佳的左室起搏位置, 随访 6 个月发现 QRS 波缩短, 二尖瓣反流减少, 心功能和左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 提升, 左室舒张末期和收缩末期容积有显著改善。MADIT-CRT 研究<sup>[6]</sup>表明传统双极导线尖端植入心尖部, 不仅导致患者临床预后差, 而且增加死亡率。此外, Butter 等<sup>[7]</sup>研究发现将左室电极植入侧后壁或左室侧壁, 不仅可获得稳定的电极位置, 还可很好地提高心功能和改善临床症状。

### 2.3 减少 PNS

PNS 是由于膈神经受到异常刺激, 兴奋性增高, 导致膈肌发生痉挛性收缩而引起的, 主要临床表现为

头晕、恶心和呕吐, 严重者出现呃逆和无法自主呼吸, 不仅严重威胁患者生命健康, 而且会导致病情逐步恶化。临床医师为了提高 CRT 反应性, 常选择靶静脉为后静脉或侧后静脉, 由于左侧膈神经行走于心包表面的左室侧壁及后壁, 基于上述特殊解剖位置, 大大提高了 PNS 的发生率<sup>[8]</sup>。有研究<sup>[9]</sup>表明 CRT 术后 PNS 的发生率为 15% ~ 37%。Forleo 等<sup>[10]</sup>对 154 例植入左室四极导线的 CRT 患者进行 6 个月的随访, 结果发现, 9 例发生了 PNS, 经重新编程后问题得以解决, 四极导线明显降低了 PNS 发生率。一项临床研究<sup>[11]</sup>纳入 721 例植入 CRT-D 系统的患者, 通过随访发现, 四极导线组 PNS 发生率较低, 都能通过程控再编程解决, 然而双极导线组只能通过程控编程得到部分解决, 大多数患者需重新植入额外的导线。与传统双极导线相比, 四极导线不仅降低了 PNS 的发生率, 而且避免了部分患者二次手术的风险, 同时减轻了患者的痛苦和经济负担。因此, 术者应积极有效地处理 CRT 过程中的 PNS。

### 2.4 降低左室起搏阈值

CRT 植入失败的一个主要原因是左室起搏阈值较高。由于缺血性心肌病等原因引起心肌瘢痕和周围组织的电传导障碍, 导致左室阈值升高。研究表明可通过程控左室四极导线调整起搏向量和改变起搏位点来解决左室高阈值问题。Shetty 等<sup>[12]</sup>入选了 27 例植入四极导线的 CRT-D 患者, 经过  $(15 \pm 8)$  周的随访后发现, 所有患者起搏参数维持稳定, 11 例 (41%) 患者出现了 PNS, 通过四极导线的附加向量对左室起搏进行编程, 避免了导线重新定位和 PNS, 同时还解决了阈值捕获问题。NAVIGATE X4 临床试验<sup>[13]</sup>纳入 738 例成功植入左室四极导线的患者, 随访 3 个月发现 644 例 (94%) 患者的起搏阈值达到了目标阈值 ( $\leq 2.5$  V), 最佳螺旋电极上的最佳近端电极的中值阈值低于尖端电极。Forleo 等<sup>[14]</sup>对 154 例植入四极导线系统的 CRT 患者随访过程中发现, 植入导线的参数和起搏输出保持平稳, 未发生高起搏阈值事件, 表明四极导线具有良好的降低起搏阈值的优势。

### 2.5 减少导线位移或脱位

左室四极导线容易固定, 术后不易发生移位和脱位, 不仅提高了手术成功率, 也避免了患者二次手术的风险。由于四极导线有多个电极, 可通过选择不同向量来起搏心室, 手术中尽可能将导线植入冠状静脉分支较深的位置来保证导线的稳定性和治疗效果。Turakhia 等<sup>[15]</sup>回顾性分析了 23 570 例植入 CRT 的患者, 四极导线组 ( $n = 18\ 406$ ) 和双极导线组 ( $n = 5\ 164$ ), 平均年龄  $(69.5 \pm 11.1)$  岁, 女性占 28%。随

访 24 个月发现,与双极导线相比,使用左室四极导线可减少导线的脱位和更换,降低导线的失活风险。Rijal 等<sup>[16]</sup>调查了 1 441 例接受 CRT 治疗的患者,其中四极导线组( $n=292$ )和双极导线组( $n=1\ 149$ ),主要观察终点为术后导线移位和失活,随访 12 个月发现四极导线组植入失败率、术后导线移位和导线失活率均大大降低,这对 CRT 植入患者具有重要的临床意义。导线脱位可见于术中和术后早期,轻者导致 PNS 和起搏阈值增高,严重者需再次手术,研究表明干预导线的移位会降低总预测死亡率<sup>[17]</sup>。

### 3 左室四极导线介导的多位点起搏

#### 3.1 改善急性血流动力学

选择左室最佳起搏向量能提高患者的急性血流动力学和心肌收缩力。Asbach 等<sup>[18]</sup>通过测量左室压力最大变化率来反映急性血流动力学变化情况,发现四极导线组较双极导线组显著改善急性血流动力学反应。Rinaldi 等<sup>[19]</sup>研究指出,对植入 CRT-D 的患者进行多位点起搏(multipoint pacing, MPP),选择最佳 MPP 配置,与传统的 CRT 相比,MPP 可显著改善急性血流动力学指标和急性心肌收缩力。Engels 等<sup>[20]</sup>对 29 例 CRT 植入患者进行不同导线位置测试,同时测量 12 导联心电图和有创左室压力曲线,发现 MPP 能增加急性血流动力学反应,进一步研究表明急性血流动力学益处是通过电再同步或最大 QRS 向量的旋转来实现。van Everdingen 等<sup>[21]</sup>研究接受植入四极导线 CRT 系统的伴有左束支传导阻滞的心力衰竭患者,发现急性血流动力学改变与内在的左室电延迟和 QRS 波有关,在四极导线上选择最佳的电极也非常重要。

#### 3.2 提高 CRT 反应

左室 MPP 能捕获更大的心肌面积,可改善心室的同步性,实现心室同步收缩,从而提高 CRT 的治疗效果。Rinaldi 等<sup>[22]</sup>对 52 例植入 CRT 的患者进行心脏同步化分析和斑点追踪应变测量,与传统 CRT 相比,MPP 能显著提高心脏同步性。使用左室四极导线进行 CRT 的目的是改善患者的临床反应和长期预后。Erath 等<sup>[23]</sup>回顾性分析了 536 例植入 CRT 的患者,接受四极导线( $n=123$ )和双极导线( $n=413$ ),随访( $39\pm31$ )个月,发现植入四极导线的患者具有更好的 CRT 反应性。此外,MPPIDE 研究<sup>[24]</sup>和 MORE-CRT MPP 研究<sup>[25]</sup>均证实,与传统双心室起搏比较,MPP 可显著改善心力衰竭患者的机械失同步性,提高 CRT 的反应率。

左室四极导线介导的 MPP 可提高心力衰竭患者的心脏收缩功能,从而改善心功能。IRON-MPP 试验<sup>[26]</sup>是一项多中心研究,观察了 6 个月时射血分数的

变化和临床综合反应情况,发现 MPP 组 LVEF 明显高于传统 CRT 组,且临床综合评分高于对照组,同时发现早期激活 MPP 是 LVEF 增加绝对值 $\geq 5\%$ 的独立预测因子,提示在临床中应尽可能早期打开 MPP 功能,使患者获益并改善预后。一项单中心非随机前瞻性研究<sup>[27]</sup>纳入了 27 例患者,随机评估 MPP 的起搏配置,超声心动图评估心脏同步性,与基线资料相比,MPP 可进一步增加 LVEF 和心脏指数,同时降低左室的不同步性,且发现不同步性降低与心脏指数增加呈正相关。

与传统的 CRT 相比,MPP 不仅在上述内容中起着重要作用,研究还发现,MPP 还可改善心肌重构和电重构<sup>[28-29]</sup>,在抗心律失常<sup>[30]</sup>等方面也发挥着重要作用。尽管在最佳心力衰竭药物治疗的情况下,CHF 的器械治疗取得了一些进展<sup>[31]</sup>,植入 CRT 可降低心力衰竭患者的发病率和死亡率,提高心脏射血分数,但有约 30% 植入 CRT 系统的患者未显示出临床获益,MPP 允许沿导线的两个不同位置刺激左室,特别是瘢痕性和纤维化性心肌细胞,来克服传导障碍并有助于心室均匀去极化;对于常规 CRT 无反应的患者,MPP 激活可能是增加临床反应的不错选择<sup>[32]</sup>。

#### 4 不足和展望

尽管左室四极导线在临床应用中具有一定的优势,但同时也存在某些问题。目前有关临床报道多为小样本单中心研究,缺乏大型多中心随机对照试验。运用左室 MPP 短期内治疗有效,且临床应用过程中需个体化程控,但缺乏长期的随访结果,是否存在致心律失常<sup>[33]</sup>等问题,安全性和有效性有待进一步探讨。左室四极导线提供多个起搏位点,MPP 是否能应用于所有的 CRT 适应证患者,如何选择合适的植入靶血管,如何选择最佳起搏位点和激动顺序,MPP 如何选择合适开启时机,术后如何程控优化和调整 MPP 参数,尚无统一的标准。

综上所述,左室四极导线在临床上的应用为 CRT 的治疗带来了新的希望,它在某种程度上提高手术成功率,缩短手术时间,确保最佳起搏位置,避免 PNS,降低左室高起搏阈值和减少导线脱位概率等。左室四极导线介导的 MPP 治疗技术,不仅可改善急性血流动力学反应,提升心功能,增加 CRT 反应性,而且还可以改善临床症状,降低病死率。尽管左室四极导线介导的 MPP 具有众多优势,但它存在的一些问题也不容忽视。随着 CRT 技术的不断革新,人们对左室四极导线及其介导的 MPP 技术的认识不断加深,大规模的临床试验值得应用和推广。

## 参考文献

- [1] Crossley GH, Biffi M, Johnson B, et al. Performance of a novel left ventricular lead with short bipolar spacing for cardiac resynchronization therapy: primary results of the Attain Performa quadripolar left ventricular lead study [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(4): 751-758.
- [2] Yang M, Li X, Liang J, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy using left ventricular quadripolar leads [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2018, 41(8): 912-919.
- [3] Forleo GB, di Biase L, Panattoni G, et al. Improved implant and postoperative lead performance in CRT-D patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. A 6-month follow-up analysis from a multicenter prospective comparative study [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 42(1): 59-66.
- [4] Birnie DH, Tang ASL. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2006, 21(1): 20-26.
- [5] Calo L, Martino A, de Ruvo E, et al. Acute echocardiographic optimization of multiple stimulation configurations of cardiac resynchronization therapy through quadripolar left ventricular pacing: a tailored approach [J]. *Am Heart J*, 2014, 167(4): 546-554.
- [6] Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial [J]. *Circulation*, 2011, 123(11): 1159-1166.
- [7] Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients [J]. *Circulation*, 2001, 104(25): 3026-3029.
- [8] Biffi M, Moschini C, Bertini M, et al. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(4): 402-410.
- [9] Gurevitz O, Nof E, Carasso S, et al. Programmable multiple pacing configurations help to overcome high left ventricular pacing thresholds and avoid phrenic nerve stimulation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005, 28(12): 1255-1259.
- [10] Forleo GB, Mantica M, di Biase L, et al. Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: early results of a prospective multicenter study [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(11): 1822-1828.
- [11] Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, et al. Cardiac resynchronization therapy delivered via a multipolar left ventricular lead is associated with reduced mortality and elimination of phrenic nerve stimulation: long-term follow-up from a multicenter registry [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(5): 540-546.
- [12] Shetty AK, Duckett SG, Bostock J, et al. Initial single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011, 34(4): 484-489.
- [13] Mittal S, Nair D, Padanilam BJ, et al. Performance of anatomically designed quadripolar left ventricular leads: results from the NAVIGATE X4 Clinical Trial [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(10): 1199-1205.
- [14] Forleo GB, Mantica M, di Biase L, et al. Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: early results of a prospective multicenter study [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(11): 1822-1828. e3.
- [15] Turakhia MP, Cao M, Fischer A, et al. Reduced mortality associated with quadripolar compared to bipolar left ventricular leads in cardiac resynchronization therapy [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016, 2(4): 426-433.
- [16] Rijal S, Wolfe J, Rattan R, et al. Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2017, 17(1): 3-7.
- [17] Leyva F, Zegard A, Qiu T, et al. Cardiac resynchronization therapy using quadripolar versus non-quadripolar left ventricular leads programmed to biventricular pacing with single-site left ventricular pacing: impact on survival and heart failure hospitalization [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): pii: e007026. DOI: 10.1161/JAHA.117.007026.
- [18] Asbach S, Hartmann M, Wengenmayer T, et al. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67235.
- [19] Rinaldi CA, Leclercq C, Kranig W, et al. Improvement in acute contractility and hemodynamics with multipoint pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2014, 40(1): 75-80.
- [20] Engels EB, Vis A, van Rees BD, et al. Improved acute haemodynamic response to cardiac resynchronization therapy using multipoint pacing cannot solely be explained by better resynchronization [J]. *J Electrocardiol*, 2018, 51(6S): S61-S66.
- [21] van Everdingen WM, Zweerink A, Salden O, et al. Atrioventricular optimization in cardiac resynchronization therapy with quadripolar leads: should we optimize every pacing configuration including multi-point pacing? [J]. *Europace*, 2019, 21(1): e11-e19.
- [22] Rinaldi CA, Kranig W, Leclercq C, et al. Acute effects of multisite left ventricular pacing on mechanical dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy [J]. *J Card Fail*, 2013, 19(11): 731-738.
- [23] Erath JW, Vámos M, Domokos D, et al. Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 55(1): 73-81.
- [24] Niazi I, Baker J, Corbisiero R, et al. Safety and efficacy of multipoint pacing in cardiac resynchronization therapy: the MultiPoint Pacing Trial [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(13): 1510-1518.
- [25] Leclercq C, Burri H, Cumis A, et al. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(35): 2979-2987.
- [26] Forleo GB, Santini L, Giammaria M, et al. Multipoint pacing via a quadripolar left-ventricular lead: preliminary results from the Italian registry on multipoint left-ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy (IRON-MPP) [J]. *Europace*, 2017, 19(7): 1170-1177.
- [27] Osca J, Alonso P, Cano O, et al. The use of multisite left ventricular pacing via quadripolar lead improves acute haemodynamics and mechanical dyssynchrony assessed by radial strain speckle tracking: initial results [J]. *Europace*, 2016, 18(4): 560-567.
- [28] Ziacchi M, Saporito D, Zardini M, et al. Left ventricular reverse remodeling elicited by a quadripolar lead: results from the Multicenter Per4mer Study [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2016, 39(3): 250-260.
- [29] Toner L, Flannery D, Sugumar H, et al. Electrical remodelling and response following cardiac resynchronization therapy: a novel analysis of intracardiac electrogram using a quadripolar lead [J]. *J Arrhythm*, 2018, 34(3): 274-280.
- [30] Wu GH, Chen KY, Yu F, et al. Impact on the incidence of postoperative ventricular arrhythmias after cardiac resynchronization therapy defibrillator with quadripolar lead [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97(45): 3548-3552.
- [31] 李玉秋, 戴研, 陈柯萍. 慢性心力衰竭器械治疗进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5): 699-702.
- [32] Muller-Leisse J, Zormpas C, König T, et al. Multipoint pacing—more CRT or a waste of battery power? [J]. *Herz*, 2018, 43(7): 596-604.
- [33] Ploux S, Strik M, van Hunnik A, et al. Acute electrical and hemodynamic effects of multisite left ventricular pacing for cardiac resynchronization therapy in the dyssynchronous canine heart [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1): 119-125.

收稿日期: 2019-12-13