

心力衰竭患者心脏再同步化治疗最新进展

陈天欢¹ 李小明²

(1. 山西医科大学研究生院, 山西 太原 030000; 2. 山西省心血管病医院心血管内科, 山西 太原 030000)

【摘要】心力衰竭指心脏结构或功能性原因导致心室充盈和/或射血功能受损而引起的一组综合征。心脏再同步化治疗(CRT)是心力衰竭中的一种器械治疗方式,旨在通过双心室起搏改善心室收缩的不同步,进而提高射血分数,改善心功能。自20世纪90年代开始CRT应用于临床,大量临床研究证实了其安全性及有效性,其适应证在不断扩大,但CRT与心脏再同步化治疗除颤器的选择在临床上一直存在疑问,且近几年希氏束-浦肯野系统起搏开始应用于CRT中,使这一领域出现新的憧憬。现就目前CRT的研究现状,其与心脏再同步化治疗除颤器和希氏束-浦肯野系统起搏的抉择进行综述,给临床工作提出一定的指导意义。

【关键词】心力衰竭;心脏再同步化治疗;心脏再同步化治疗除颤器

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.016

Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure

CHEN Tianhuan¹, LI Xiaoming²

(1. Shanxi Medical University Graduate School, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Shanxi Cardiovascular Disease Hospital, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

【Abstract】Heart failure is a group of syndromes caused by structural or functional reasons of the heart that result in ventricular filling and/or impaired ejection function. Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an instrumental therapy for heart failure designed to improve cardiac dyssynchrony through biventricular pacing, which in turn improves ejection fraction and cardiac function. Since the clinical applications of CRT in 1990s, a large number of clinical studies confirmed the safety and efficacy and the indications were expanding. But the choice of the CRT and cardiac resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D) in clinic had been in doubt, and in recent years His-Purkinje conduction system pacing (HPCSP) began to apply to cardiac resynchronization therapy, which had brought a new prospect in this field. In this paper, the current research status of CRT and its choice of pacing with CRT-D and HPCSP are reviewed to provide some guidance for clinical work.

【Key words】Heart failure; Cardiac resynchronization therapy; Cardiac resynchronization therapy-defibrillator

心力衰竭(心衰)指各种心脏结构或功能性原因导致心室充盈和/或射血功能受损而引起的一种综合征,是各种心脏疾病的终末期阶段,给患者身心和经济都带来了沉重的负担。尽管心衰的药物治疗在不断发展,但病死率仍居高不下。自20世纪90年代开始,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)作为一种器械疗法逐渐应运于心衰患者,它通过改善心脏收缩的不同步起到治疗心衰的作用,适应证越来越广,此外还可联合植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)组成心脏再同步化治疗除颤器(cardiac resynchronization therapy-defibrillator, CRT-D)预防心脏性猝死,但在最佳患者选择上存在争议。希氏束-浦肯野系统起搏(His-Purkinje conduction system pacing, HPCSP)是最近兴起的一项

热点,一些研究认为其可替代传统的双心室心脏同步化治疗。

1 CRT 目前的研究现状

1.1 CRT 适应证的研究现状

1.1.1 CRT 在心功能 NYHA I、II 级患者中的探索

CRT 在心功能 NYHA III、IV 级患者中的肯定作用已得到大量临床随机研究的证实,包括 PATH-C HF、MUSTIC、MIRACIE 和 CARE-HF 等研究,其在改善 NYHA III、IV 级患者心功能,降低住院率和死亡率方面有明显作用,植入量也在逐年攀升,但在 NYHA I、II 级患者中的应用目前植入量较少。事实上早期 CRT 的研究几乎不涉及到轻度心衰患者,直至著名的 MADIT-CRT 和 REVERSE 研究开启了 CRT 在心功能 NYHA I、II 级患者中的探索^[1-2]。这两项研究均纳入了大量 NYHA I、II 级

的心衰患者,通过随访研究得出了 CRT 可降低左室舒张末期容积,提高射血分数,降低再次住院率的结论,不过研究对象为 NYHA II 级的患者占多数,对 I 级患者的证据略显不足。RAFT 研究则是在 NYHA II、III 级患者中进行的,其中 II 级患者占比为 80%,其结果同样支持降低该类患者的再次住院率及死亡率,提高生活质量^[3]。Bank 等^[4]的研究少有的将 NYHA I、II 级的患者与 III、IV 级的患者进行对比,在两者基线数据无统计学差异的条件下得出 CRT 在降低 I、II 级患者左室舒张末期容积,提高射血分数,增加 5 年生存率方面与 III、IV 级患者无明显差异,甚至还要更好的结论。基于以上不断更新的研究,目前 CRT 在轻中度心衰患者中并不是禁忌,指南也将 NYHA 分级在 CRT 植入中的指导意义抹去,按照早期预防的理念,应该加大对于 NYHA I、II 级患者的重视。

1.1.2 CRT 在非左束支传导阻滞患者中的探索

心脏失同步的患者大多具有束支传导阻滞或室内传导阻滞,现有的临床研究对于左束支传导阻滞(left bundle branch block, LBBB)的患者给予了非常肯定的答复,那就是其可从 CRT 手术中获益,但非 LBBB 阻滞尤其是右束支传导阻滞(right bundle branch block, RBBB)可否同样获益仍不明确。在 2007 年 Byrne 等^[5]就发表了一篇相关的动物实验,其将实验犬人为消融后造成相应的束支传导阻滞模型进而探讨对 CRT 的反应,结果显示与 LBBB 相比,RBBB 引起的不同步较少,对 CRT 的反应也不如 LBBB 明显,认为单纯 RBBB 的心脏仅行右心室起搏可能与双心室起搏有同样的效果。2009 年 Wokhlu 等^[6]的一项研究结果同样表明非 LBBB 的患者在心功能及射血分数方面改善较少,通过分析生存率甚至得出 RBBB 是死亡的独立预测因子。似乎 CRT 只能在 LBBB 患者中发挥作用,然而在 MADIT-CRT 的一项长期随访研究中,研究者将 PR 间期延长(PR 间期 ≥ 230 ms)的非 LBBB 患者分为两个亚组,一组植入 ICD,另一组植入 CRT-D,结果与植入 ICD 组相比,CRT-D 组在心衰发病率及死亡率上获益更大^[7]。Pastore 等^[8]最近的一项研究分析了伴有左室激动延迟的非典型 RBBB 和典型的 RBBB 患者对 CRT 反应的差异。共纳入 66 例患者,31 例为典型 RBBB 患者,35 例为非典型患者,进行为期 2 年的随访研究,结果非典型患者对 CRT 的应答明显优于典型患者,非典型患者与典型患者相比其中收缩末期容积指数应答者分别占 71.4% 和 19.4% ($P=0.001$),NYHA 应答者分别占 74.3% 和 32.3% ($P=0.002$),这提示非典型 RBBB 患者也可从中获益。Kawata 等^[9]同样认为 CRT 在非 LBBB 患者中的益处未得到充分的探讨,于是将非特异性室内传导阻滞(nonspecific intraventricular conduction delay, NICD)与

RBBB 患者植入 CRT-D 与单纯 ICD 的疗效差异进行对比,结果得出在非 LBBB 的患者中,尤其是 QRS 波群时限 ≥ 150 ms 的 NICD 患者,CRT-D 植入与单纯 ICD 相比疗效更好。不过上述两个研究并未将获益人群与 LBBB 患者进行对比,获益程度未知。以上研究说明非 LBBB 中的某些亚型是可从 CRT 中获益的,例如 PR 间期延长、伴有左心室延迟激动的 RBBB 患者及 QRS 波群时限 ≥ 150 ms 的 NICD 患者,现在中国指南并未将非 LBBB 的心衰患者列入禁忌,但需满足 QRS 波群时限 > 130 ms,射血分数 $\leq 35\%$,且均为 II 类推荐。随着各项研究的推进,非 LBBB 中的一些亚群可能是植入 CRT 的适应证,有待于进一步去挖掘。

1.1.3 CRT 在窄 QRS 波群患者中的探索

以往认为心室不同步收缩必然伴随着宽的 QRS 波群,但通过这几年的研究发现有些窄 QRS 波群也同样存在心室收缩的不同步,这一点通过各种心脏影像技术可证明。究其原因窄 QRS 波群反映的其实仅是电传导的同步与否,当电传导同步而机械不同步时则表现为窄的 QRS 波群,但此时心脏收缩因为机械不同步的原因实际上是非同步的,这为 CRT 在窄 QRS 波群患者中的应运建立了理论基础^[10]。早期一些小规模临床研究如 Achilli 等^[11]和 Bleeker 等^[12]均显示窄 QRS 波群患者(QRS 波群时限 < 130 ms)在心功能改善方面与宽 QRS 波群(QRS 波群时限 ≥ 130 ms)相比无明显差异,说明了植入 CRT 对于窄 QRS 波群患者同样有效。之后 Ruschitzka 等^[13]进行了一项涉及 115 个中心的随机试验,纳入对象均为 NYHA III、IV 级,射血分数 $\leq 35\%$,QRS 波群时限 < 130 ms 的患者,且有左心室非同步化的超声心动图证据。所有患者均植入 CRT,并随机分配 CRT 功能打开或关闭,以死亡或心衰恶化作为观察终点,在对 809 例患者进行平均 19.4 个月的随访后该研究被叫停。其并未得出有利于窄 QRS 波群患者的结果,相反甚至可能增加死亡率。Wang 等^[14]的一篇荟萃分析同样表明,对于左心室射血分数 $\leq 35\%$ 和窄 QRS 波群的心衰患者,CRT 并未改善临床或功能预后,反而可能增加全因死亡率。Varma 等^[15]最近的一项研究认为对于 QRS 波群时限 < 130 ms 的心衰患者,左心室舒张末期容积大小会影响 CRT 的效果,左室舒张末期容积大的患者预后差,而容积小的患者 CRT 则有有益的作用,这可能是由于左室舒张末期容积大的患者心肌纤维化及重塑更为严重,导致机械失同步较电失同步更为严重,即使外加刺激也获益不大,而左室舒张末期容积小的患者则从中获益。目前各国指南均不推荐对 QRS 波群时限 < 130 ms 的患者植入 CRT,现在与之相关的研究仍在继

续,在取得更可靠数据之前,对于窄 QRS 波群患者仍不推荐植入 CRT。

1.1.4 CRT 在心房颤动患者中的探索

在 CRT 应运的早期,CRT 是不推荐应用于心衰伴心房颤动(房颤)的患者的,可能考虑房颤伴快心室率时对 CRT 会产生抑制,导致 CRT 无应答,一些小样本研究也确实得出这样的结论。之后 Delnoy 等^[16]的一项前瞻性研究却得出了相反的结论,认为房颤患者与窦性心律患者在心功能改善、长期死亡率上无差异,这一结果在随后 Upadhyay 等^[17]发表的一篇荟萃分析中同样得到肯定。Brignole 等^[18]近期进行了一项随机试验探讨房室结消融+CRT 与单纯药物控制对心衰伴房颤患者预后的差异,不过其研究对象同时满足 QRS 波群时限 ≤ 110 ms 的特征,结果证明消融+CRT 治疗在降低老年永久性房颤及窄 QRS 波群患者的心衰发病率、住院率及提高生活质量方面均优于药物治疗。Khazanie 等^[19]最近的一项大规模临床研究共纳入 8 951 例房颤患者,其中 6 470 例患者植入 CRT-D,2 481 例患者植入 ICD,随访结果显示 CRT-D 组在死亡率、再入院率上较单纯 ICD 组低。基于以上研究,心衰伴房颤患者行 CRT 治疗是可行的,联合射频消融治疗可能获益更大,中国的指南也将这类治疗作为 IIa 类推荐,相信随着研究的不断深入,CRT 在房颤患者中的应运会得到更多肯定。

1.1.5 CRT 在心功能下降伴心室起搏依赖患者中的探索

对于心室起搏依赖的患者,传统的起搏方式为右心室心尖部起搏,但近几年的研究认为右心室起搏打乱了心室的正常起搏顺序,加重了 LBBB,可能会诱发心室收缩不同步,进而导致心衰加重^[20],解决方法除了寻找新的右室电极植入位置外,CRT 或许也是一种有效方法。这方面的研究主要有两个,其得出的结论却是完全相反的。BLOCK-HF 研究对房室传导阻滞有心室起搏适应证的心衰患者植入 CRT,然后随机选取患者打开右室起搏或双心室起搏,691 例研究对象随访 37 个月结果显示,CRT 在减少任何原因导致的死亡事件、心衰恶化事件及改善左室收缩末期容积等方面优于单纯右心室起搏^[21]。而另一项 BIOPACE 研究则不支持这个结论,其纳入了 1 808 例患者,随访时间更久,平均为 5.6 年,同样分为右心室起搏与双心室起搏,结果在总死亡事件及心衰再住院率上两者并无明显差异^[22]。目前这方面的临床研究仍在进行,结果也不尽相同,仍缺乏更多大型前瞻性的随机研究来论证,但各国指南仍建议对这类患者植入 CRT 以预防心功能恶化。中国对于射血分数降低性心衰患者,无论 NYHA 分级几级,若有心室起搏适应证或高度房室传

导阻滞,推荐植入 CRT,此为 I 级推荐。相信随着研究的深入,这个问题早晚会得到解决,在更有说服力的证据出现前这部分患者仍是 CRT 的合适对象。

1.2 CRT 技术的创新与进步

在 CRT 适应证不断更新变化的同时,其本身的技术创新也在飞速前进,这方面的研究和应运很多,其中左心室四极导线联合多位点起搏在临床中应运最多。理论上左心室植入多个电极进行多位点起搏的效果要优于传统的单、双电极,原因在于心室扩大、心肌瘢痕等导致的电-机械失耦联在每个心室部位都是不一样的,多位点起搏更能引起整个心室的同步收缩,Kolek 等^[23]的一项研究也证实了这个理论。Leclercq 等^[24]的一项随机研究纳入 1 921 例适合植入 CRT 治疗的患者,将其中无反应者以 1:1 的比例随机分为多位点起搏组和传统双心室起搏组,治疗 6 个月后以超声心动图评价其反应性差异,结果两组之间并无明显差异,这或许与观察时间较短有关。Schiedat 等^[25]进行的一项研究却表明与常规双心室起搏相比,多位点起搏显著提高了对 CRT 的反应性及增强心室逆重塑。目前报道大多为单中心小样本研究,缺乏大型多中心随机对照试验,随访时间短,其长期安全性和有效性有待于进一步探讨,且其能否用于所有 CRT 适应证患者也不明确^[26]。相信随着研究的深入及技术的进步,多位点起搏的前景将十分广阔。此外心内膜起搏、无导线起搏等新技术也在不断试验,目前临床研究较少,其疗效和安全性也不明确,也许在将来能发挥更大的作用。

2 CRT 与 CRT-D 的临床抉择

对于缺血或非缺血原因导致的症状性心衰患者,经过最佳药物治疗 3 个月以上,如果射血分数仍 $\leq 35\%$,且预期生存期 >1 年,选择 CRT 还是 CRT-D 在临床上仍不明确,考虑到 CRT-D 高昂的价格,如果不能带来最佳的经济-效益比,对普通患者来说是一个沉重的负担,对国家医疗资源来说也是一大浪费,如何从中细化出收益于某一种植入的患者是当前急需解决的一大问题。早期的 COMPANION 研究通过亚组分析得出 CRT-D 治疗要优于单纯药物及药物联合 CRT 治疗,但效果差异并不大。之后许多回顾性分析得出的结论也不尽相同。Barra 等^[27]于 2018 年发表的一篇荟萃分析共纳入 44 项研究,其中 13 248 例患者接受 CRT-D,5 626 例患者接受单纯 CRT,分析后得出 CRT 组相比于 CRT-D 组,每 1 000 例中有额外 42 例死亡,其中 35.7% 是由于心脏性猝死,其占比分别为 20.6% 和 9.1%,在一些亚组中如男性比例高、缺血性心肌病及 NYHA III 级中,心脏性猝死发生率更高,这提示在这些人群中植入 CRT-D 可能是更好的选择。不过两组之

间患者的基线资料存在差异,接受 CRT-D 的患者男性居多且较为年轻,NHYA 分级较低,合并房颤较少,合并缺血性病因的较多。直至现在这方面的研究仍在继续,CRT 与 CRT-D 之间的选择争议仍存在,需有更多临床试验来论证,现阶段仍需依靠临床医师对患者的个体评估去做出最优的选择。

3 CRT 与 HPCSP 的临床抉择

近几年 HPCSP 一直是临床研究的热点,因其起搏方式更接近于生理性起搏,在理论上其可作为传统 CRT 的替代治疗,甚至优于传统 CRT。目前 HPCSP 可分为希氏束起搏(His bundle pacing, HBP)和左束支起搏(left bundle branch pacing, LBBP),其各有优劣,都是这几年临床研究的热点。Sharma 等^[28]的一项研究旨在探讨 HBP 是否可作为传统 CRT 的替代治疗,共 106 例患者中 95 例成功植入 HBP,其中 30 例患者因 CRT 无应答作为补救策略植入,65 例患者因具有 CRT 适应证如房室传导阻滞、高心室起搏依赖及 LBBB 作为替代策略植入,随访 14 个月后两组在 QRS 波群时限缩短、射血分数增加及 NYHA 分级改善等方面均得到了明显获益,提示 HBP 可作为具有 CRT 适应证患者的替代疗法。LBBP 是否与 HBP 一样也具有这样的效果,Wu 等^[29]的研究共纳入 137 例患者,其中 HBP 组 49 例,LBBP 组 32 例,CRT 组 54 例,有 2 例未接受 CRT 治疗。随访 1 年后 HBP 组与 LBBP 组在 QRS 波群时限缩短、射血分数增加及 NYHA 分级改善等方面无明显差异,均明显好于 CRT 组,这提示 LBBP 与 HBP 一样或许可作为传统 CRT 的替代治疗。目前临床医师对这方面的研究充满热情,但由于其尚处于起步研究阶段,缺乏更多大型临床研究的证实,其长期安全性及有效性仍需进一步观察,期待 HPCSP 在 CRT 中发挥更大的作用。

4 总结

CRT 在心衰患者中的应用目前已不受 NYHA 分级的限制,应该重视 CRT 在 NYHA I、II 级患者中的早期预防作用。对于非 LBBB 的部分患者也可植入 CRT,但需满足 QRS 波群时限 >130 ms,射血分数 $\leq 35\%$,且指南将其列为 II 级推荐,随着各项研究的推进,非 LBBB 中的一些亚群可能更适合植入 CRT,如 PR 延长、伴有左室激动延迟的非典型 RBBB 患者及 QRS 波群时限 ≥ 150 ms 的 NICD 患者等。对于 QRS 波群时限 <130 ms 的患者目前指南均不推荐植入 CRT,但有研究认为左室舒张末期容积小的患者可从中获益,有待于进一步研究。心衰伴房颤患者行 CRT 治疗是可行的,联合房室结消融治疗可能获益更大。在心功能下降伴心室起搏依赖患者中,中国指南推荐

植入 CRT 预防心功能恶化,但仍需更多研究来论证。CRT 与 CRT-D 之间的选择争议仍在持续,一些因素或许是植入 CRT-D 的筛选因素,如缺血性心肌病、男性及较高的 NYHA 分级。HPCSP 或许能代替传统的 CRT 治疗,发展前景广阔,但仍需更多临床研究的论证,尤其是在长期安全性及有效性上。

参考文献

- [1] Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(23):1834-1843.
- [2] Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(33):2592-2599.
- [3] St John Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure[J]. *Circulation*, 2009, 120(19):1858-1865.
- [4] Bank AJ, Rischall A, Gage RM, et al. Comparison of cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with New York Heart Association functional class I/II versus III/IV heart failure[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(5):373-378.
- [5] Byrne MJ, Helm RH, Daya S, et al. Diminished left ventricular dyssynchrony and impact of resynchronization in failing hearts with right versus left bundle branch block[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(15):1484-1490.
- [6] Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(10):1439-1447.
- [7] Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, et al. Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up[J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(11):944-952.
- [8] Pastore G, Morani G, Maines M, et al. Patients with right bundle branch block and concomitant delayed left ventricular activation respond to cardiac resynchronization therapy[J]. *Europace*, 2018, 20(11):e171-e178.
- [9] Kawata H, Bao H, Curtis JP, et al. Cardiac resynchronization defibrillator therapy for nonspecific intraventricular conduction delay versus right bundle branch block[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24):3082-3099.
- [10] Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(3):366-376.
- [11] Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(12):2117-2124.
- [12] Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11):2243-2250.
- [13] Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(15):1395-1405.
- [14] Wang G, Zhao Z, Zhao S, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on patients with heart failure and narrow QRS complexes: a meta-analysis of five randomized controlled trials[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 44(1):71-79.

(下转第 1305 页)

- Nephrol, 2014, 25(4):784-797.
- [17] Jha JC, Banal C, Okabe J, et al. NADPH oxidase Nox5 accelerates renal injury in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(10):2691-2703.
- [18] Touyz RM, Anagnostopoulou A, Camargo LL, et al. Vascular biology of superoxide-generating NADPH oxidase 5-implications in hypertension and cardiovascular disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(7):1027-1040.
- [19] Guzik TJ, Chen W, Gongora MC, et al. Calcium-dependent NOX5 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase contributes to vascular oxidative stress in human coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(22):1803-1809.
- [20] Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease[J]. *Circ Res*, 2000, 86(5):494-501.
- [21] Banfi B, Tirone F, Durussel I, et al. Mechanism of Ca^{2+} activation of the NADPH oxidase 5(NOX5)[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18):18583-18591.
- [22] Hahn NE, Meischl C, Kawahara T, et al. NOX5 expression is increased in intramyocardial blood vessels and cardiomyocytes after acute myocardial infarction in humans[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(6):2222-2229.
- [23] Manea A, Manea SA, Gan AM, et al. Human monocytes and macrophages express NADPH oxidase 5; a potential source of reactive oxygen species in atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(1):172-179.
- [24] Gole HK, Tharp DL, Bowles DK. Upregulation of intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels (KCNN4) in porcine coronary smooth muscle requires NADPH oxidase 5(NOX5)[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105337.
- [25] Zhang Q, Malik P, Pandey D, et al. Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9):1627-1633.
- [26] Schulz E, Munzel T. NOX5, a new “radical” player in human atherosclerosis? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(22):1810-1812.
- [27] BelAiba RS, Djordjevic T, Petry A, et al. NOX5 variants are functionally active in endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42(4):446-459.
- [28] Siu KL, Li Q, Zhang Y, et al. NOX isoforms in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:118-125.
- [29] Guzik B, Sagan A, Ludew D, et al. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms—association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):2389-2396.
- [30] Zhu C, Yu ZB, Chen XH, et al. DNA hypermethylation of the NOX5 gene in fetal ventricular septal defect[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(5):1011-1015.

收稿日期:2019-12-30

(上接第 1293 页)

- [15] Varma N, Sogaard P, Bax JJ, et al. Interaction of left ventricular size and sex on outcome of cardiac resynchronization therapy among patients with a narrow QRS duration in the EchoCRT trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11):e009592.
- [16] Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(9):1252-1257.
- [17] Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(15):1239-1246.
- [18] Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(45):3999-4008.
- [19] Khazanie P, Greiner MA, Al-Khatib SM, et al. Comparative effectiveness of cardiac resynchronization therapy among patients with heart failure and atrial fibrillation: findings from the National Cardiovascular Data Registry's Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(6):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002324 e002324.
- [20] St John Sutton M, Plappert T, Adamson PB, et al. Left ventricular reverse remodeling with biventricular versus right ventricular pacing in patients with atrioventricular block and heart failure in the BLOCK HF trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3):510-518.
- [21] Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, et al. Improvement in clinical outcomes with biventricular versus right ventricular pacing: the BLOCK HF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(18):2148-2157.
- [22] Funck RC, Mueller HH, Lunati M, et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace)[J]. *Europace*, 2014, 16(3):354-362.
- [23] Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, et al. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36(3):354-361.
- [24] Leclercq C, Burri H, Curnis 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.
- [25] Schiedat F, Schöne D, Aweimer A, et al. Multipoint left ventricular pacing with large anatomical separation improves reverse remodeling and response to cardiac resynchronization therapy in responders and non-responders to conventional biventricular pacing[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(2):183-193.
- [26] 胡威, 苏芳菊, 张卫泽. 左室四极导线在心脏再同步化治疗中的应用进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(3):268-271.
- [27] Barra S, Providência R, Duehmke R, et al. Cause-of-death analysis in patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator: a systematic review and proportional meta-analysis[J]. *Europace*, 2018, 20(3):481-491.
- [28] 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.
- [29] Wu S, Su L, Vijayaraman P, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: non-randomized on treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing[J]. *Can J Cardiol*, 2020, S0828-282X(20)30439-6.

收稿日期:2020-06-08