

希浦系统起搏在心脏再同步化治疗中的应用

苗旺¹ 张楠² 王睿²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院心血管内科, 山西 太原 030001)

【摘要】心脏再同步化治疗(CRT)是难治性心力衰竭的有效治疗手段,传统的双心室起搏植入过程复杂,受解剖影响较大,且约30%的患者植入后无反应。希氏束起搏刺激信号沿生理途径传导,有利于恢复心脏电-机械同步性,逆转心室重塑,多项研究肯定了其在CRT中的价值。左束支起搏是近年来兴起的新方法,通过激动左束支区域改善心脏泵血功能,在临床实践中获益显著,起搏参数表现稳定,是目前研究的热点。现以希浦系统起搏为核心,系统介绍希浦系统解剖、希浦系统起搏在CRT的应用及存在的问题,并对未来进行展望。

【关键词】希浦系统;心脏再同步化治疗;希氏束起搏;左束支起搏

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.009

Application of His-Purkinje System Pacing in Cardiac Resynchronization Therapy

MIAO Wang¹, ZHANG Nan², WANG Rui²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】 Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective treatment for refractory heart failure. The traditional biventricular pacing implantation process is complicated, which is greatly affected by anatomy, and about 30% of patients have no response after implantation. His bundle pacing stimulation signal is transmitted along physiological pathways, which is beneficial to restore the electrical-mechanical synchronization of the heart and reverse ventricular remodeling. A number of studies have confirmed its value in CRT. Left bundle branch pacing is a new method that has emerged in recent years. It improves the pumping function of the heart by stimulating the left bundle branch area. It has significant benefits in clinical practice. The performance of pacing parameters is stable. It is a hot research topic. Now with the pacing of the Hippo system as the core, this review introduces the anatomy of the Hippo system, the application of the pacing of the Hippo system in CRT and the existing problems, and looks forward to the future.

【Key words】 His-purkinje system; Cardiac resynchronization therapy; His bundle pacing; Left bundle branch pacing

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)可改善心脏同步化收缩,改善心脏电-机械重构,改善症状并降低病死率,既往诸多研究肯定了其对心力衰竭合并收缩不同步患者的疗效^[1-2],当前指南指出,对于:(1)窦性心律,QRS波群时限 ≥ 130 ms,左束支传导阻滞(left bundle-branch block, LBBB),左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 35\%$ 的症状性心力衰竭患者;(2)窦性心律,QRS波群时限 ≥ 150 ms,非LBBB, LVEF $\leq 35\%$ 的症状性心力衰竭患者;(3)需高比例($>40\%$)心室起搏的心力衰竭患者;(4)心房颤动(房颤),QRS波群时限 ≥ 130 ms, LVEF $\leq 35\%$,如心室率难控制,行房室结消融

的患者满足CRT治疗适应证^[3],双心室起搏(biventricular pacing, BVP)是目前实现CRT的主要方法,通过融合左、右室的起搏激动改善心脏非同步收缩。然而,该方法因解剖变异等影响,30%的患者反应欠佳^[4]。另外,对于非LBBB或PR间期延长的心力衰竭患者,BVP治疗并无获益甚至会恶化心功能^[5-6]。希氏束起搏(His bundle pacing, HBP)通过激动希浦系统恢复心脏电-机械同步性,有助于提升心功能,改善预后^[7]。左束支起搏(left bundle branch pacing, LBBP)是近年来兴起的新方法,起搏位于室间隔左侧的左束支区域,激动通过左室浦肯野系统传递至左室心肌,有助于纠正LBBB,改善心脏非同步收缩。现主

要介绍希浦系统解剖和希浦系统起搏在 CRT 的应用及存在的问题,并对未来进行展望。

1 希浦系统解剖

希氏束起始于房室结远端,终止于膜性室间隔下部,Kawashima 等^[8]分析了 105 例成人心脏希氏束的解剖样本,将希氏束归纳为以下 3 种类型:Ⅰ型(47%)希氏束沿室间隔膜部下行,被一层很薄的心肌纤维覆盖;Ⅱ型(32%)希氏束离开室间隔膜部,延伸到室间隔肌部;Ⅲ型(21%)希氏束近乎裸露地贴在心内膜表面,周围心肌无绝缘层相隔,然后沿室间隔膜部走行。希氏束大部分沿肌部室间隔左侧发出左束支,左束支前下方 10~15 mm 达到其最大宽度并分为左前分支和左后分支,左前分支从左束支的最前端发出,横穿左室流出道终止于前乳头肌的底部,左后分支为左束支的延续,向后发出两条分支,一条终止于后乳头肌的底部,另一条终止于左侧室间隔的后 1/3,前后分支与其侧支呈扇形展开,在左室腔内形成心内膜下网络。希氏束直接向下延续为右束支,穿过肌部间隔向前下方走行,终止于右室前乳头肌的底部,其在右室室间隔、乳头肌和游离壁的分支形成心内膜下网络,与左室心内膜下网络交织即为浦肯野纤维网^[9-11]。

2 HBP

HBP 在 CRT 应用的初期是作为 BVP 冠状窦电极植入失败后的一种补救策略,经过多年的探索,研究结果显示 HBP 临床获益不亚于 BVP。Morina-Vázquez 等^[12]首次报道了 HBP 作为补救策略实现 CRT 的病例,观察 6 个月,患者的生活质量和 LVEF 显著改善。Aijola 等^[13]将 HBP 作为 CRT 的首选方法,研究结果支持以上观点。Lustgarten 等^[14]创新性地将希氏束导联和冠状窦导联置入同一个端口,开展了第一个 HBP 与 BVP 的对比研究,入组患者随机分为 BVP 组与 HBP 组,随访 6 个月后转入另一种起搏方式继续随访 6 个月,最终结果显示,与基线相比,两组在 NYHA 心功能分级、LVEF、生活质量评估和 6 分钟步行试验方面均有显著提升,HBP 再同步治疗效果与 BVP 相当。近年来,Sharma 等^[15]报道了目前样本数最大的回顾性研究,肯定了 HBP 在 CRT 中的价值。研究共纳入了 106 例患者,33 例作为 BVP 的补救策略,另外 73 例 HBP 为 CRT 首选方式,90%(95/106)的患者成功实现 CRT,随访 14 个月,QRS 波群时限显著缩短 $[(57 \pm 33) \text{ ms vs } (117 \pm 18) \text{ ms}, P = 0.0001]$;NYHA 心功能分级由 (2.8 ± 0.5) 级降至 (1.8 ± 0.6) 级, $P = 0.0001$;LVEF 由 $(30 \pm 10)\%$ 提升至 $(43 \pm 13)\%$, $P = 0.0001$ 。Arnold 等^[16]研究纳入 23 例符合 CRT 适应证的患者,观察无创性心外膜心电图成像覆盖 95%的左室记录

左室激活时间(LVAT-95),结果显示 BVP 与 HBP 均明显改善心脏非同步收缩,HBP 较 BVP QRS 波群时限缩短更明显,LVAT-95 缩短更多,左室不同步指数更优。同时,该研究仅报道了 HBP 的短期获益,在远期预后方面仍需进一步随访观察。MADIT-CRT 试验指出,相比于 LBBB 患者,非 LBBB 患者由于左室起搏异常激动了原本正常激动的左室,结果并无明显获益,甚至增加死亡风险^[17]。Sharma 等^[18]报道了 39 例心力衰竭伴右束支传导阻滞的患者,37 例通过 HBP 实现 CRT,平均随访 (15 ± 23) 个月,结果显示 QRS 波群时限明显缩短 $[(158 \pm 24) \text{ ms vs } (127 \pm 17) \text{ ms}, P = 0.0001]$,LVEF 由 $(31 \pm 10)\%$ 增加至 $(39 \pm 13)\%$, $P = 0.004$,NYHA 心功能分级由 (2.8 ± 0.6) 级降至 (2.0 ± 0.7) 级, $P = 0.0001$ 。研究指出,对于非 LBBB 患者,HBP 代替 BVP 作为 CRT 的首选方案是合理的。来自 RAFT-AF 研究的结果表明,BVP 在永久性房颤患者中的价值微乎其微,因为只有 1/3 的研究人群实现了>95%的起搏^[19]。Boczar 等^[20]成功为 14 例满足 CRT 适应证的永久性房颤患者行 HBP,平均观察 14.4 个月,QRS 波群时限由 $(159.2 \pm 28.6) \text{ ms}$ 缩短至 $(128.0 \pm 12.0) \text{ ms}$, $P = 0.016$,LVEF 从 $(24 \pm 11)\%$ 提高到 $(38 \pm 10)\%$, $P = 0.0015$,NYHA 心功能分级由 (3.07 ± 0.33) 级降至 (1.65 ± 0.69) 级, $P < 0.001$ 。结果指出,对于符合适应证的心力衰竭、宽 QRS 波群伴房颤的患者,HBP 是一个有前景的选择。综上所述,在 LBBB 患者中,HBP 的临床获益不亚于 BVP,且对于非 LBBB 及需高比例心室起搏的患者,HBP 较 BVP 获益更佳。

目前 HBP 的局限性是:(1)由于缺少解剖标志,HBP 电位标测较困难,尤其对于结构性心脏病、希氏束附近存在瘢痕的患者,成功率并不高。Bhatt 等^[21]分析了 427 例患者 HBP 的植入成功率,结果显示急性期总成功率 75%,完全性传导阻滞患者中为 56%。(2)希氏束周围心肌包裹差,起搏阈值偏高,在纠正束支传导阻滞方面则更不理想。Barba-Pichardo 等^[22]的研究将 HBP 作为 BVP 失败后的补救策略,HBP 纠正 LBBB 的阈值急性期为 $(3.09 \pm 0.44) \text{ V/1 ms}$,慢性期为 $(3.70 \pm 0.54) \text{ V/1 ms}$ 。其他研究也得出相同观点^[5,14]。(3)有研究显示,64%的 LBBB 为希氏束内局灶性阻滞或左束支近端阻滞,36%出现在浦肯野系统^[23],由于 HBP 实现 CRT 是通过激活传导系统,而 BVP 刺激心肌细胞通过细胞间传导产生 CRT 效果,所以对于束支远端阻滞或病变进展至浦肯野纤维系统时,单纯 HBP 获益甚微。

3 LBBP

CRT 过程中,最重要的是改善左室收缩功能,提

高心排血量, LBBP 即通过较低输出 ($<1.0 \text{ V}/0.4 \text{ ms}$) 夺获左束支或其分支, 进而改善心室电-机械同步性, 这较传统 BVP 方式更符合生理性, LBBP 纠正 LBBB 的标志通常是 V_1 导联呈现右束支传导阻滞形态, 在非典型病例中, 起搏时记录到左束支电位是 LBBP 纠正 LBBB 的直接证据^[24]。Huang 等^[25]最早报道了一例满足 CRT 植入的患者, BVP 与 HBP 植入失败后尝试电极导线下载移至左束支区域成功实现 CRT, 随访 1 年显示 LVEF 由 32% 提升至 62%, 左室舒张末期内径 (LVEDd) 由 76 mm 降至 42 mm, 血清脑利尿钠肽由 577 pg/mL 降至 20 pg/mL, NYHA 心功能分级由 IV 级降至 I 级, 纠正 LBBB 阈值维持在 $0.5 \text{ V}/0.5 \text{ ms}$, 为 LBBP 在 CRT 中的应用提供了临床证据。Lin 等^[26]的研究指出, HBP 需考虑阈值增加的可能性, 而 LBBP 需调整房室延迟来融合左右束支传导, 由于 PR 间期的动态变化, 心室同步性可能会受到影响。Li 等^[27]在一项多中心非随机对照研究中纳入 81 例患者, 对比 LBBP 与 BVP 在 CRT 中的效果, 其中 LBBP 27 例, BVP 54 例, 随访 6 个月, 结果显示 LBBP 较 BVP QRS 波群时限缩短更明显 (58.0 ms vs 12.5 ms , $P < 0.001$), LVEF 改善更显著 (15.6% vs 7.0% , $P < 0.001$), 超声心动图反应更好 (88.9% vs 66.7% , $P = 0.035$), 阈值方面, LBBP 较 BVP 更低且保持稳定 [$(0.75 \pm 0.31) \text{ V}$ vs $(1.43 \pm 0.74) \text{ V}$, $P < 0.001$]。Wang 等^[28]的研究结果证实了上述结论。Wu 等^[29]在一项非随机对照试验中比较了 LBBP、HBP 与 BVP 三种不同模式行 CRT 的临床结局, 135 例患者中大部分为非缺血性心肌病, 其中 HBP 49 例, LBBP 32 例, BVP 54 例, 观察 1 年显示 LBBP 与 HBP 在改善左心功能方面表现相似, 相比 BVP 有明显提升, 阈值方面, HBP 为 $(1.64 \pm 0.90) \text{ V}/0.5 \text{ ms}$, 而 LBBP 为 $(0.55 \pm 0.10) \text{ V}/0.5 \text{ ms}$, 结果指出, 在非缺血性心肌病患者中, 希浦系统起搏在 CRT 中的临床效果可能较传统 BVP 更有优势。Huang 等^[30]在一项多中心前瞻性试验中肯定了 LBBP 在非缺血性心肌病患者中的应用价值。有研究显示, 对于严格按照 Strauss 标准筛选的 LBBB 患者, 相比于非典型 LBBB 与非 LBBB 患者, 对 CRT 的反应更好^[31]。Guo 等^[32]按照 Strauss 标准筛选 LBBB 患者后, 对比 21 例 LBBP 与 24 例 BVP 的效果, 结果显示 LBBP 的临床效果较 BVP 更好, 更具应用前景。综上所述, LBBP 通过纠正 LBBB 而改善心脏非同步收缩, 对于 LBBB 患者的临床反应优于 BVP, 尤其是典型 LBBB 患者更是如此。

左束支呈扇形分布于左室心内膜下, LBBP 不仅能保证生理性起搏, 同时规避了 HBP 植入困难, 起搏参数不理想, 远端病变起搏效果不佳等问题。然而,

LBBP 同样存在局限性: (1) 当前阶段 LBBP 应用尚未普及, 缺乏标准的定义与植入方式, 且无充足的循证医学证据。(2) 较深的电极导线固定引起室间隔血肿、穿孔等风险增加, 远期电极导线拔出困难。与 HBP 相似, LBBP 对于左束支远端阻滞或浦肯野纤维系统病变的病例收效甚微^[23, 33-34]。

4 结论与展望

当前阶段在 CRT 中, BVP 仍是实现 CRT 的主要方式, 尤其对于浦肯野纤维系统疾病, BVP 有不可替代的作用, 然而非生理性起搏对心脏非同步收缩的改善效果有限, 甚至会损失原有部分同步性, 带来潜在的风险^[5-6, 17]。HBP 是符合生理性的起搏方案, 在满足 CRT 适应证的 LBBB 患者中, 其临床获益不亚于 BVP, 作为 BVP 植入失败后的补救措施是合理的, 在非典型 LBBB 患者, 需高比例起搏的房颤患者可代替 BVP 作为首选措施, 但 HBP 要注意起搏阈值以及远期导线性能, LBBP 相比 HBP 有更好的可操作性和安全性, 但在导线植入时也要注意血肿、穿孔等风险。目前的研究多为非随机化的研究设计和小样本量试验, 相信随大规模前瞻性随机对照试验的不断开展, 希浦系统起搏在 CRT 中的价值会日益凸显。

参考文献

- [1] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (15): 1539-1549.
- [2] Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular versus right ventricular pacing in heart failure patients with atrioventricular block (BLOCK HF) trial investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (17): 1585-1593.
- [3] 王华, 梁延春. 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.
- [4] Gras D, Böcker D, Lunati M, et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety [J]. *Europace*, 2007, 9 (7): 516-522.
- [5] Holzmeister J, Goresan J 3rd, Ruschitzka F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (6): 580-581.
- [6] Atwater BD, Emerek K, Sørensen PL, et al. PR prolongation predicts inadequate resynchronization with biventricular pacing in left bundle branch block [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019, 42 (11): 1477-1485.
- [7] Deshmukh P, Casavant DA, Romanynshyn M, et al. Direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation [J]. *Circulation*, 2000, 101 (8): 869-877.
- [8] 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): 206-213.
- [9] Nagarajan VD, Ho SY, Ernst S. Anatomical considerations for His bundle pacing [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12 (7): e006897.
- [10] James TN, Sherf L, Urthaler F. Fine structure of the bundle-branches [J]. *Br*

- Heart J, 1974, 36(1):1-18.
- [11] 谢小霜, 范洁. 左束支解剖结构对左束支区域起搏的临床指导意义[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(11):1196-1198, 1208.
- [12] Morina-Vázquez P, Barba-Pichardo R, Venegas-Gamero J, et al. Cardiac resynchronization through selective His bundle pacing in a patient with the so-called InfraHis atrioventricular block[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2005, 28(7):726-729.
- [13] Ajijola OA, Upadhyay GA, Macias C, et al. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: initial feasibility study in lieu of left ventricular lead[J]. Heart Rhythm, 2017, 14(9):1353-1361.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(24):3112-3122.
- [17] Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)[J]. Circulation, 2011, 123(10):1061-1072.
- [18] Sharma PS, Napierkowski 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.
- [19] Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) [J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(5):566-570.
- [20] Boczar K, Stawuta A, Ząbek A, et al. Cardiac resynchronization therapy with His bundle pacing[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2019, 42(3):374-380.
- [21] Bhatt AG, Musat DL, Milstein N, et al. The efficacy of His bundle pacing: lessons learned from implementation for the first time at an experienced electrophysiology center [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018, 4(11):1397-1406.
- [22] Barba-Pichardo R, Manóvil Sánchez A, Fernández-Gómez JM, et al. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator[J]. Europace, 2013, 15(1):83-88.
- [23] Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle-branch block patterns [J]. Circulation, 2019, 139(16):1876-1888.
- [24] Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing[J]. Heart Rhythm, 2019, 16(12):1791-1796.
- [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] Lin X, Dai Y, Wang H, et al. A comparison of left bundle branch pacing with His bundle pacing in a patient with heart failure and left bundle branch block[J]. HeartRhythm Case Rep, 2019, 6(6):293-296.
- [27] Li X, Qiu C, Xie R, et al. Left bundle branch area pacing delivery of cardiac resynchronization therapy and comparison with biventricular pacing[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(4):1711-1722.
- [28] Wang Y, Gu K, Qian Z, et al. The efficacy of left bundle branch area pacing compared with biventricular pacing in patients with heart failure: a matched case-control study[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020, 31(8):2068-2077.
- [29] Wu S, Su L, Vijayaraman P, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: nonrandomized on-treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing [J]. Can J Cardiol, 2021, 37(2):319-328.
- [30] Huang W, Wu S, Vijayaraman P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy using left bundle branch pacing[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2020, 6(7):849-858.
- [31] Hadjis A, AlTurki A, Proietti R, et al. Predicting response to cardiac resynchronization therapy: use of strict left bundle branch block criteria [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2019, 42(4):431-438.
- [32] Guo J, Li L, Xiao G, et al. Remarkable response to cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing in patients with true left bundle branch block[J]. Clin Cardiol, 2020, 43(12):1460-1468.
- [33] 林杰, 李海瑞, 李海鹰. 左束支区域起搏的现状和展望[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(5):462-467.
- [34] Chen K, Li Y. How to implant left bundle branch pacing lead in routine clinical practice[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019, 30(11):2569-2577.

收稿日期:2021-01-05

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式,请按本刊固定格式书写。

本刊编辑部