

介入器械治疗慢性心力衰竭的研究进展

董震宇 穆耶赛尔·玉苏普 芦颜美 汤宝鹏

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】慢性心力衰竭介入治疗领域近来涌现出多种新型介入手段,分别作用于心力衰竭的各个病理途径。目前已经开展了大量与之相关的临床前和临床研究。现有的临床研究证据已经证明了多种介入器械对慢性心力衰竭患者在生活质量和运动能力方面的改善,但较少有证据证明心力衰竭介入器械在住院率和死亡率方面的改善。现总结慢性心力衰竭治疗领域介入器械的研究进展,主要包括辅助心脏自身收缩能力的设备、减少心脏做功负荷的器械和间接调节心脏的装置。

【关键词】心力衰竭;介入治疗;器械治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.002

Device-Based Interventional Strategies for Chronic Heart Failure

DONG Zhenyu, Muyassar · Yusup, LU Yanmei, TANG Baopeng

(Department of Pacing and Electrophysiology, Department of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】In the field of chronic heart failure intervention, a variety of novel approaches have emerged, targeting different pathological pathways of heart failure. A substantial body of preclinical and clinical research has been undertaken in this context. Existing clinical research evidence has demonstrated the improvement in quality of life and exercise capacity in chronic heart failure patients with various interventional devices. However, there is limited evidence to suggest improvements in hospitalization rates and mortality. This review provides a comprehensive overview of recent advances in interventional devices for the treatment of chronic heart failure. These devices primarily include those that assist the heart's intrinsic contractile capacity, reduce cardiac workload, and indirectly modulate cardiac function.

【Key words】Heart failure; Interventional strategy; Instrumental therapy

心力衰竭(心衰)是严重危害中国人民健康的心脏循环障碍综合征,当前全球因心衰所致伤残而损失的健康寿命年比1990年以来上升了106.0%^[1],中国年龄≥35岁的人群中约有心衰患者1370万^[2]。随着四联抗心衰药物的应用,心衰患者的预后得到了一定程度改善,但终末期心衰的死亡率仍维持在较高水平。近年来,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)等介入器械的广泛应用,显著改善了心衰患者的症状和预后。同时,针对心衰不同的病理生理途径所研制的新型介入治疗器械也不断涌现,主要包括以下内容。(1)辅助心脏自身收缩的设备:①经导管机械循环辅助(mechanical circulatory support, MCS)装置;②起搏治疗;③左心室重塑装置;④心脏收缩力调节(cardiac contractility modulation, CCM)装置。(2)减少心脏做功负荷的器械:①心房分流装置;②肾血流

调节装置;③淋巴引流技术。(3)间接心脏调节装置:①植入式心衰监测感应装置;②心脏神经调节技术。各种心衰介入设备的作用靶点概括见图1所示。

1 改善或辅助心脏自身收缩能力的设备

1.1 心脏起搏

慢性心衰左右心室收缩的不协调导致心脏有效射血减少,而CRT可以纠正心室间和左心室内不同步,改善患者慢性心衰症状、生存率和住院率。目前,除了传统双心室起搏CRT外,整合除颤功能的心脏再同步治疗除颤器(cardiac resynchronization therapy defibrillator, CRT-D)、左心室多位点起搏(multipoint pacing, MPP)和希氏-浦肯野系统起搏也相继在临床开展应用。CRT-D在传统CRT的基础上进一步地降低了患者死亡率,左心室MPP对传统双心室起搏无效或效果不佳的患者有更好的反应性^[3]。2022年,中国一

基金项目:国家重点研究计划精准医学研究项目(2016YFC0900905)

通信作者:汤宝鹏, E-mail: tangbaopeng1111@163.com

项多中心、前瞻性、非随机的研究数据^[3]显示, MPP 能安全有效地改善患者的超声及临床反应指标, 但随机研究的荟萃分析^[4]并未发现与传统双心室起搏相比 MPP 的优势。希氏-浦肯野系统起搏是生理性的心室起搏方式, 相比传统的双心室起搏, 接受希氏-浦肯野

系统起搏患者可以获得更好的电机械同步性和心脏功能恢复^[5]。心衰起搏治疗未来的发展方向可能是更加细化, 选择不同的起搏策略以适应于不同的心衰亚组人群, 通过更大规模的前瞻性研究探索不同起搏策略的最佳适应证人群。

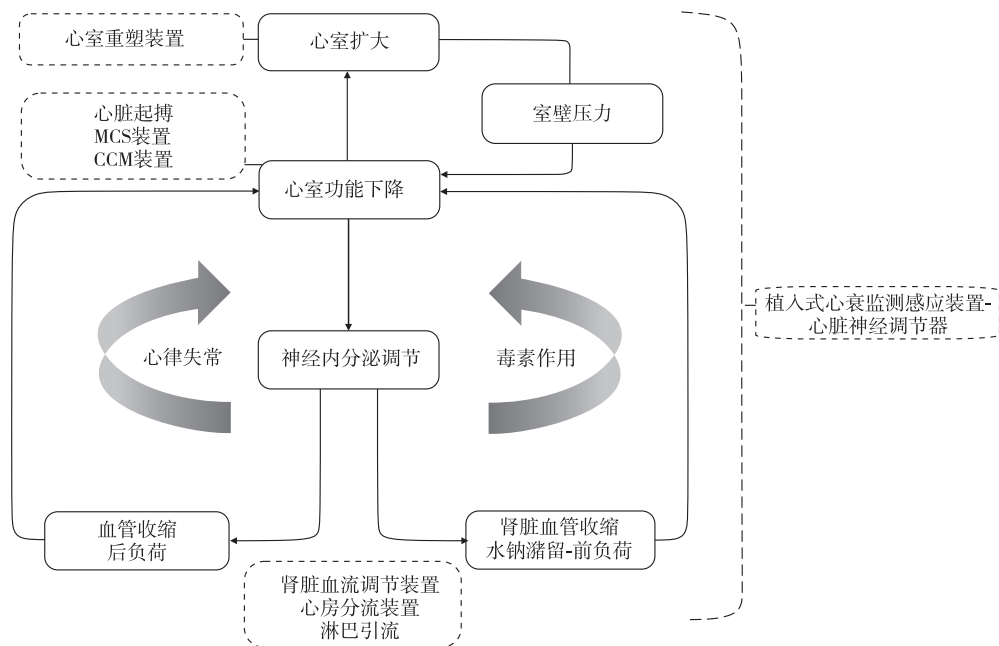


图 1 心衰器械治疗的靶点

1.2 MCS 装置

MCS 是一种生命支持技术, 目前主要应用于慢性心衰的急性发作阶段及终末期心衰的过渡, 主要的器械有主动脉内球囊反搏、体外膜肺氧合、Impella、TandemHeart、HeartMate 及磁悬浮心脏。主动脉内球囊反搏、体外膜肺氧合、Impella、TandemHeart 等置管有创操作多属于临时应用于急性心衰或慢性心衰急性发作, 在此不进行详述^[6-7]。

HeartMate II 是一个连续的轴流泵, 可产生 10 L/min 的流量, 可以在最佳药物治疗的基础上进一步改善心衰患者 1 年内和 2 年内生存率^[8]。植入 HeartMate II 的患者在 3 个月和 6 个月时血栓的发生率分别为 2.9% 和 4.8%, 而 HeartMate III 显著减少了血栓形成。2021 年 11 月 25 日, 中国植入式左心室辅助系统 CH-VAD 获得国家药品监督管理局批准上市, 标志着全磁悬浮技术心室辅助装置产品在中国商业化落地。中国医学科学院阜外医院对该院植入 CH-VAD 的患者追踪随访显示, 植入 CH-VAD 后 2 年生存率为 90%。已有相关文献报告^[9]显示出 CH-VAD 在生物相容性方面相较于 HeartMate II 的优越性。

1.3 左心室重塑装置

左心室重塑装置可以通过物理手段改善扩大的

心肌。Revivent TC 经导管心室增强系统通过一根直针将瘢痕心肌固定, 从而减少左心室体积, 小样本研究^[10]显示出 Revivent TC 对心衰患者纽约心功能分级 (New York Heart function assessment, NYHA 分级) 和 6 分钟步行试验的改善作用。AccuCinch 心室修复系统通过将环形线圈固定在二尖瓣下方的室壁中, 从而减少心室容积, 最初用以改善心衰患者二尖瓣的反流。乳头肌悬吊系统原理与 AccuCinch 心室修复系统相似, 固定装置被植入到二尖瓣乳头肌周围, 但目前并未报道临床结果。心脏阻尼器是将分隔膜植入至左心室, 从而起到减少左心室容积的效果。

Algisyl-LVR (LoneStar Heart) 将一种基于藻酸盐的聚合物注射到左心室心肌提供支撑作用, 减少室壁张力, 从而缩小容积。研究^[11]显示其可改善患者的峰值耗氧量、6 分钟步行试验和 NYHA 分级。与之类似的间充质干细胞注射、水凝胶注射系统介入器械也处于临床前甚至临床研究阶段, 中国空军军医大学陶凌主任团队率先在全球开展了经介入的心肌水凝胶注射途径, 目前已经完成 FIM 试验, 共开展 12 例, 多中心临床研究计划于 2023 年开展, 但未见报道。

1.4 CCM 装置

CCM 装置的植入方式与植入起搏导线相似, 但发

出的信号是非兴奋性高电流(7.5 V, >20 ms)电脉冲。信号出现在心肌细胞动作电位的绝对不应期,激活心肌细胞的钙内流,进而增加心肌收缩力^[12]。现有的 meta 分析^[13]观察到 CCM 改善了患者的峰值耗氧量和生活质量,但并未观察到其对死亡率和住院率的改善作用。然而,随访时间较长的前瞻性研究已经观察到其对死亡率和住院率的改善作用^[14],这提示 CCM 可能需要较长时间来发挥作用。

2 减少心脏做功负荷的器械

2.1 心房分流装置

心房分流装置的原理是利用右心系统的容量代偿特性来缓解肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)及左心房压力负荷。心房分流装置可使左右心房压力梯度从 17 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa)降低到 5 mm Hg,其中左心房压力降低 8 mm Hg、右心房压力增加 3 mm Hg^[15]。V-Wave 分流系统是一种沙漏形支架,“颈部”位于卵圆窝上^[16]。该装置通过右股静脉在经食管超声心动图检查引导下植入。临床研究显示 NYHA 分级、生活质量测量、6 分钟步行试验 PCWP 有改善。然而,12 个月时 V-Wave 分流系统的闭塞率为 14%,狭窄率为 36%^[17]。心房流量调节器等其他几种心房分流装置,均在小型临床研究中取得了与 V-Wave 分流系统类似的结果。2021 年 4 月 30 日,中国董念国教授团队自主研发的 D-shant 心房分流器完成了中国首例人体植入,早期数据表明 D-shant 减少了左心室大小、二尖瓣反流和心房压力,患者的心功能分级也得到了改善^[18]。然而,近期 *Lancet* 发布的一项纳入 1 072 例患者的随机对照研究^[19]中,未发现心房分流器相较于假手术组在射血分数保留或轻度降低的心衰患者中对死亡率、再住院率、生活质量和 NYHA 分级的改善。

2.2 肾脏血流调节装置

基于目前对心肾关系和体液平衡的理解,已经开发了多种新的基于导管的技术来治疗对静脉利尿剂无充分反应的容量超负荷心衰,主要包括肾静脉降压装置和肾动脉增压装置。肾动脉增压装置主要包括 Aortix 经皮机械循环支持系统和第二心脏辅助设备。Aortix 经皮机械循环支持系统是一个 6 mm 轴流泵,通过经股动脉途径放置在降主动脉中,从而可以在减少后负荷的同时增加灌注负荷^[20]。小规模的研究^[21]显示患者的短期尿量增加了 10 倍且未发生重大并发症。第二心脏辅助设备同样被植入于降主动脉中,支架内有一个 20 ~ 23 mm 的叶轮,通过叶轮转动

使流向肾脏的血流量增多,改善肾脏灌注和尿量,理论上可减少利尿剂的需求,但目前缺乏关于该设备的正式公布数据。

肾静脉降压装置主要包括 preCARDIA 系统和 Doraya 肾流量调节器。preCARDIA 系统将一球囊置于右心房交界处上方的上腔静脉,球囊通过充气达到间歇性闭塞血管的作用^[22],可降低中心静脉压,减少心脏前负荷,并改善肾脏灌注,而不会降低心输出量^[23]。临床研究的初步结果表明对心输出量、利尿、右心房压力和 PCWP 具有有益影响,而并未观察到与设备有关的并发症。不同于 preCARDIA 系统放置在上腔静脉,Doraya 肾流量调节器放置在肾静脉下方的下腔静脉中,部分限制静脉回流并降低肾静脉压力。早期初步结果显示尿量和中心静脉压的改善,而未发现与设备有关的并发症^[24]。

2.3 淋巴引流技术

心衰患者静脉回流压力较高,阻碍淋巴液流入静脉,使容量负荷进一步增加。WhiteSwell 的工作原理是在胸导管使用导管系统形成低压区,让淋巴液顺利流入静脉系统内,继而与利尿剂结合,排除体内多余容量。早期小样本研究结果显示,30 d 内无与器械相关的不良事件。近期 WhiteSwell 已经完成了临床试验,但尚未公布试验结果。

3 间接调节心脏的装置

3.1 植入式心衰监测感应装置

PCWP 可间接反映左心房压和左心室舒张末压。现有的心衰治疗器械主要监测 PCWP。与基于症状和体征的传统管理相比,监测 PCWP 可以早期发现容量超负荷,从而调整心衰治疗,降低患者的再住院率^[25]。Cordella 肺动脉压力传感器系统通过股静脉将传感器定位在右肺动脉下部,可以安全、准确地测量心衰患者的 PCWP,而未发生与器械系统相关的并发症^[26]。V-LAP 监测左心房的压力,监测系统原理与之类似,目前正在招募患者阶段。随着新型冠状病毒肺炎的大流行,就医成本显著上升。植入式心衰监测感应装置允许远程监测患者病情变化,为及时给予医疗建议提供了可能。

3.2 心脏神经调节技术

心衰进展中存在自主神经的失衡,表现为交感神经活性增强,副交感神经活性降低。目前的神经刺激主要包括迷走神经刺激和压力感受器刺激。迷走神经刺激的早期试验阳性,但两项大型对照试验 NECTAR-HF 和 INOVATE-HF,并未显示死亡率和心衰

住院率的降低^[27]。一项荟萃分析^[28]的结果显示迷走神经刺激可改善慢性射血分数降低的心衰患者的 NYHA 分级、6 分钟步行试验、生活质量和 N 末端脑钠肽前体水平,而死亡率无差异。颈动脉压力感受器的植入式刺激装置已被美国食品药品监督管理局批准用于改善不适合使用其他心衰器械(包括 CRT)治疗的晚期心衰患者的症状。一项随机对照研究^[29]表明,压力感受器刺激与生活质量、运动能力和 N 末端脑钠肽前体水平的提高相关。但目前仍缺乏其死亡率和再住院率的临床数据。

4 小结

针对心衰病理生理机制的多种介入技术正在涌现,早期的临床研究提供了在生活质量、运动能力等方面的阳性结果,但鲜少显示出对临床结局硬终点(死亡率和再住院率)的改善,未来需要更大规模、更长时间的临床研究来验证,同时需要不断升级、改良设备。此外,未来对心衰介入医生的需求将不断增长,部分心衰介入技术与传统介入技术相似(比如 CCM 装置的植入近似于起搏器的植入),但部分介入技术仍需专业培训(如左心室重塑装置和心房分流装置)。

中国心衰介入器械治疗领域相较于之前已有显著改善,2023 年发表的中国心衰研究第二阶段研究显示 CRT 植入的比例为 14.6%^[30],但仍较西方发达国家有一定差距。究其原因:一方面,临床医生对心衰介入治疗的接受程度较低,操作数量较少,治疗理念有待改变;另一方面,目前除了 CRT 等介入设备,大多数新型心衰介入治疗设备仍处于临床研究甚至临床前研究阶段,存在或多或少的技术缺陷,费用也较高,患者接受程度较低。

笔者综述了新型介入器械治疗在心衰管理中的作用,心衰介入治疗已在技术和方法上取得了巨大的进展,使越来越多的心衰患者从中获益,但每种器械亦存在缺点,需根据患者的临床特点、经济条件等选择最佳治疗器械。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(15):1682-1690.
- [2] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1329-1337.
- [3] 华伟,顾敏,宿燕岗,等. 中国慢性心力衰竭患者中左心室多部位起搏有效性和安全性的观察和评价[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(2):152-158.
- [4] Mehta VS, Elliott MK, Sidhu BS, et al. Multipoint pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(9):2577-2589.
- [5] Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of the His-SYNC pilot trial [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(12):1797-1807.
- [6] Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19):1584-1588.
- [7] Aragon J, Lee MS, Kar S, et al. Percutaneous left ventricular assist device: "TandemHeart" for high-risk coronary intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 65(3):346-352.
- [8] Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(16):1747-1761.
- [9] Zhang J, Chen Z, Griffith BP, et al. Computational characterization of flow and blood damage potential of the new maglev CH-VAD pump versus the HVAD and HeartMate II pumps [J]. *Int J Artif Organs*, 2020, 43(10):653-662.
- [10] Naar J, Skalsky I, Krüger A, et al. Long-term results of hybrid left ventricular reconstruction in the treatment of ischemic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(6):1043-1050.
- [11] Mann DL, Lee RJ, Coats AJ, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(3):314-325.
- [12] Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21):2120-2128.
- [13] 董震宇, 芦颜美, 李耀东, 等. 心肌收缩力调节器对心力衰竭患者有效性的荟萃分析[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(6):534-539.
- [14] Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure [J]. *Europace*, 2011, 13(10):1436-1444.
- [15] Griffin JM, Borlaug BA, Komtebedde J, et al. Impact of interatrial shunts on invasive hemodynamics and exercise tolerance in patients with heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(17):e016760.
- [16] del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10025):1290-1297.
- [17] Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-wave system [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(22):2300-2310.
- [18] Shang X, Liu M, Zhong Y, et al. Clinical study on the treatment of chronic heart failure with a novel D-shunt atrium shunt device [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(3):1713-1720.
- [19] Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 399(10330):1130-1140.

(下转第 1073 页)

- [32] Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, et al. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(1):164-170.
- [33] Kooiman KM, Knops RE, Olde Nordkamp L, et al. Inappropriate subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator shocks due to T-wave oversensing can be prevented; implications for management [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(3):426-434.
- [34] Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology [J]. *Circulation*, 2019, 74(1):133-153.
- [35] Nielsen KM, Zwisler AD, Taylor RS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adult patients with an implantable cardioverter defibrillator [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2(2):CD011828.
- [36] Carnes CA, Pickworth KK, Votolato NA, et al. Elevated defibrillation threshold with venlafaxine therapy [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(8):1095-1098.

收稿日期:2023-04-29

(上接第 1064 页)

- [20] Annamalai SK, Esposito ML, Reyelt LA, et al. Abdominal positioning of the next-generation intra-aortic fluid entrainment pump (Aortix) improves cardiac output in a swine model of heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(8):e005115.
- [21] Vora AN, Schuyler Jones W, DeVore AD, et al. First-in-human experience with Aortix intraaortic pump [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(3):428-433.
- [22] Rosenblum H, Kapur NK, Abraham WT, et al. Conceptual considerations for device-based therapy in acute decompensated heart failure; DRI₂P₂S [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(4):e006731.
- [23] Kapur NK, Reyelt L, Crowley P, et al. Intermittent occlusion of the superior vena cava reduces cardiac filling pressures in preclinical models of heart failure [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(2):151-157.
- [24] Dierckx R, Vanderheyden M, Heggermont W, et al. Treatment of diuretic resistance with a novel percutaneous blood flow regulator: concept and initial experience [J]. *J Card Fail*, 2019, 25(11):932-934.
- [25] Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9766):658-666.
- [26] Mullens W, Sharif F, Dupont M, et al. Digital health care solution for proactive heart failure management with the Cordella Heart Failure System; results of the SIRONA first-in-human study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(10):1912-1919.
- [27] Gold MR, van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(2):149-158.
- [28] Sant'Anna LB, Couceiro SLM, Ferreira EA, et al. Vagal neuromodulation in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:766676.
- [29] Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(1):1-13.
- [30] Zhang Y, Gao C, Greene SJ, et al. Clinical performance and quality measures for heart failure management in China: the China-Heart Failure registry study [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(1):342-352.

收稿日期:2022-12-10