

心肌收缩力调节器治疗心力衰竭的机制及临床研究进展

刘晓翰 黄刚 游月婷 徐俊波

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】慢性心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病的终末阶段。随着药物及器械治疗手段的不断进步,心衰患者病死率不断下降,患者预期寿命延长,生活质量逐步提高。心肌收缩力调节器在药物治疗的基础上,可降低窄 QRS 波群心衰患者的死亡率和再住院率、改善心衰症状、提高生活质量,或能成为窄 QRS 波群心衰患者的新选择。现对心肌收缩力调节器治疗慢性心衰的最新进展做一综述。

【关键词】心力衰竭;心肌收缩力调节器;窄 QRS 波群

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.006

Cardiac Contractility Modulation for Treatment of Heart Failure

LIU Xiaohan, HUANG Gang, YOU Yueting, XU Junbo

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Chronic heart failure is the terminal stage of various heart diseases. With the continuous improvement of drug and device treatment methods, the mortality of heart failure patients has continued to be decreased, followed by prolongation of the life expectancy and gradual improvement of quality of life. On the basis of drug treatment, cardiac contractility modulation can decrease the mortality and readmission rates of heart failure patients with narrow QRS complex, improve heart failure symptoms, and improve quality of life. They may become a new choice for heart failure patients with narrow QRS complex. This review aims to describe the advances of cardiac contractility modulation in chronic heart failure.

【Key words】Heart failure; Cardiac contractility modulation; Narrow QRS complex

慢性心力衰竭(心衰)是多数心脏疾病进展恶化的终末阶段。中国 35 岁以上居民的心衰患病率约为 1.3%, 现有心衰患者约 1 370 万^[1]。随着人口老龄化,心衰患病人数将持续增加。目前针对心衰的主要治疗方法包括药物治疗、心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)、心室辅助装置和心脏移植等^[2]。就射血分数降低的心衰而言,宽 QRS 波群患者(QRS ≥ 130 ms)可接受 CRT,窄 QRS 波群患者(QRS < 130 ms)则主要依靠药物治疗,但部分患者经药物治疗后效果不佳。针对这部分患者,心肌收缩力调节器(cardiac contractility modulation, CCM)则可能是他们的新选择。

CCM 是一种新型的心脏植入型电子器械,它在心肌绝对不应期通过发放电刺激,增加心肌细胞内 Ca^{2+}

浓度,从而增强心肌收缩能力。自 2001 年首次报道 CCM 植入心衰患者^[3]到 2021 年 1 月 CCM 获得国内批准上市以来,CCM 在心衰临床治疗中逐步发挥积极作用,现就 CCM 的研究历程、进展与应用等做一综述。

1 CCM

常规 CCM 包括:脉冲发生器、1 个右心房电极、2 个右心室电极与程控仪。在成功植入后,CCM 将向心肌细胞发放电刺激,增强心肌收缩能力,改善心脏泵血。心肌细胞绝对不应期发放的电刺激(双相 ± 7.5 V,持续 20 ms)不引起心脏收缩,也不产生额外的动作电位(图 1A^[4])。相较于传统正性肌力药物不同的是,CCM 可在不增加心肌耗氧的情况下增强心肌收缩能力^[5]。

CCM 装置一般植入右胸锁骨下区,由于需植入

基金项目:四川省留学回国人员科技活动择优资助项目(2021-11);四川省卫生健康委员会科技项目(23LCYJ044);成都市医学科研课题(2021200,2022392);成都市科技局项目(2019-YF05-00523-SN);西南交通大学医工结合培育专项(2682021ZTPY026,2682022ZTPY029)

通信作者:徐俊波, E-mail: xujunbo2000@sina.com; 黄刚, E-mail: huanggang@swjtu.edu.cn

3 个电极,因此选择锁骨下静脉入路优于腋静脉或头静脉。心房电极通常置于右心耳。右心室电极分别置于前间隔和后间隔。若能保证右心室的两个电极之间距离 >2 cm,也可将 2 个电极都置于前间隔或后间隔^[6]。已植入植入型心律转复除颤器(implantable

cardioverter defibrillator, ICD) 的患者,在植入 CCM 术中与术后需进行安全测试,以确保二者相互不干扰并能有效工作。通过测量左心室压力最大上升速率(dP/dt_{\max})变化评估 CCM 装置植入是否有效,该值比基线值增加 $\geq 5\%$ 表明 CCM 工作有效^[7]。

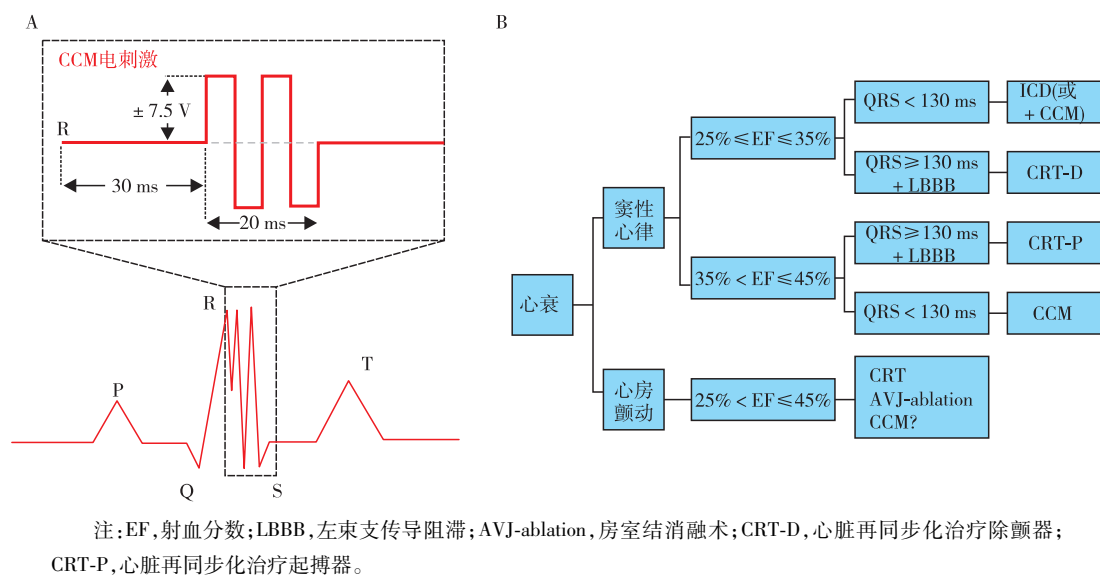


图 1 CCM 电刺激与临床研究植入策略示意图^[4]

2 研究证据

2.1 动物实验

1969 年, Wood 等^[8]发现向小牛或绵羊的离体心肌细胞施加电刺激,可产生变力效应,并且随着电刺激极性的改变可产生正性(阳极)或负性(阴极)变力效应。动物实验^[9]证实胞外电刺激可通过增加肌质网 Ca^{2+} 浓度,提高钙瞬变,延长动作电位时程,从而增强心肌收缩能力。与此相似,在心肌细胞绝对不应期给予胞外电刺激也能诱导心肌收缩能力改变,并且在实验犬^[10]中得到验证。进一步研究发现,CCM 通过调节心肌细胞 Ca^{2+} 内流及磷酸化,上调 Ca^{2+} 调节相关蛋白的表达,从而达到增强心肌收缩能力的作用。多项研究表明长时间应用 CCM 可逆转心脏重构。

2.1.1 即时效应

CCM 引起心肌细胞钙瞬变的增加可能涉及多种潜在机制。首先,CCM 可能通过激活雷诺丁受体(ryanodine receptor, RyR)或延长 RyR 激活时间^[11],使胞内 Ca^{2+} 浓度增高,增强心肌收缩。其次,在动作电位的绝对不应期,CCM 可增加 L 型钙通道的开放或使其重新激活,增加心肌细胞 Ca^{2+} 内流和肌质网 Ca^{2+} 浓度,使动作电位时程延长^[12]。再次, Na^{+} - Ca^{2+} 交换体转运 Ca^{2+} 的方向受膜电位影响,而 CCM 电刺激改变心肌膜电位,启动 Na^{+} - Ca^{2+} 交换体对 Ca^{2+} 的反向转

运,增加 Ca^{2+} 内流,使肌质网 Ca^{2+} 浓度增加^[13]。最后,CCM 还可提高心肌细胞肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶(sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA2a)活性而增加肌质网 Ca^{2+} 浓度。CCM 电刺激可使受磷蛋白(phospholamban, PLB)磷酸化,解除对 SERCA2a 的抑制,从而增加 SERCA2a 介导的肌质网 Ca^{2+} 浓度^[14]。

在上述机制共同作用下,心肌细胞肌质网的 Ca^{2+} 浓度在 CCM 电刺激下达到更高水平,同时在收缩时向肌质释放更多的 Ca^{2+} ^[12]。人诱导多能干细胞来源心肌细胞的研究^[15]进一步证实 CCM 增加钙瞬变幅度,提高心肌细胞的钙敏感性。在右心衰竭绵羊模型中 CCM 疗效尚佳,植入 CCM 后右心室 dP/dt_{\max} 显著增加,提示 CCM 可能有治疗右心衰竭的潜力^[16]。

2.1.2 长期效应

目前长期 CCM 治疗心衰的具体机制尚不完全明确。心衰时心肌组织基质金属蛋白酶表达上调导致胶原沉积和心肌纤维化^[17],CCM 对此有改善作用。CCM 治疗心衰犬 3 个月后,基质金属蛋白酶表达下降并趋于正常,心肌纤维化程度减轻^[14]。心衰兔经 CCM 治疗 4 周后,心肌组织羟脯氨酸含量显著下降,提示 CCM 可改善心肌纤维化^[18]。心肌纤维化的改善可能与 PI3K/Akt 信号通路的变化有关,兔心衰模型的实验显示 CCM 可使该通路上的雷帕霉素靶蛋白、糖原合酶激酶 3 β 和雷帕霉素靶蛋白复合物 2 的表达

下调^[19]。

在心衰动物中长期使用 CCM 可使 A 型和 B 型利钠肽的表达下调, SERCA2a、 α 肌球蛋白重链、RyR 和 PLB 的表达上调, 使这些基因表达接近正常水平^[14]。SERCA2a 表达上调可能是 CCM 抑制 miR-25 表达的结果^[20]。A 型和 B 型利钠肽的表达下调与

SERCA2a、 α 肌球蛋白重链、RyR 和 PLB 等的表达上调在 CCM 治疗的慢性心衰患者的心肌活检样本中得到证实^[21]。

2.2 临床试验

目前已发表多项 CCM 安全性和有效性相关的临床研究(表 1)。

表 1 CCM 主要临床研究

作者及发表年份	例数	平均随访期/月	主要基线特征	CCM 组主要不良事件	主要临床结局
Neelagaru 等 ^[22] (2006 年)	49	6	治疗组($n=25$) (1)64% 为 ICM (2)88% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为(25 ± 7)% 对照组($n=24$) (1)64% 为 ICM (2)83% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为(31 ± 7)%	2 例心衰恶化 1 例室上性心动过速 1 例 ICD 故障 1 例心包积液	与对照组相比, 治疗组的再入院率降低 22%, 不良事件降低 5%。 治疗组的 24 小时动态心电图显示室上性期前收缩和室性期前收缩较基线增加; LVEF、峰值耗氧量和无氧阈等改善情况均优于对照组
Borggreffe 等 ^[23] (2008 年)	164	6	组 1($n=80$) (1)64% 为 ICM (2)67% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为(29 ± 7)% 组 2($n=84$) (1)56% 为 ICM (2)57% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为(30 ± 8)%	4 例死亡 6 例心衰恶化 5 例心律失常 1 例植入部位感染 1 例 ICD 故障 1 例 CCM 电极移位 1 例心源性休克	CCM 治疗期间的死亡率与再入院率无改变, 不良事件降低 1%。CCM 治疗期间的峰值耗氧量增加 0.52 mL/(kg·min), MLHFQ 评分降低 2.9 分
Kadish 等 ^[24] 和 Abraham 等 ^[25] (2011 年)	428	6	CCM 组($n=215$) (1)65% 为 ICM (2)96% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为(26 ± 7)% 药物组($n=213$) (1)67% 为 ICM (2)95% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为(26 ± 7)%	13 例死亡 50 例心衰恶化 29 例心律失常 11 例起搏器相关事件 3 例血栓栓塞 27 例 CCM 相关事件, 其中 14 例为电极移位、脱落或断裂	CCM 组的全因死亡和再入院复合事件发生率升高 4%。CCM 组的无氧阈值增加 6%, 峰值耗氧量增加 4%, MLHFQ 增加 14%, 纽约心功能分级改善 15%, 6MWT 距离增加 5%
Kuschyk 等 ^[26] (2015 年)	81	36	(1)60% 为 ICM, 41% 为 DCM (2)99% 为 ICD 植入, 14% 为 CRT 植入 (3)LVEF 为(23 ± 8)%	21 例死亡 2 例心脏移植 1 例植入左心辅助装置	最长随访 123 个月。CCM 植入后, 3 年死亡率降低 11%, LVEF 增加 6%, 峰值耗氧量增加 0.7 mL/(kg·min), NT-proBNP 降低 1633 mg/dL, 纽约心功能分级降低 0.7 级, MLHFQ 降低 17.7 分, QRS 时限未显著延长
Liu 等 ^[27] (2016 年)	82	75	CCM 组($n=41$) (1)51% 为 ICM (2)15% 为阵发性心房颤动(房颤) (3)LVEF 为(27 ± 7)% 对照组($n=41$) (1)39% 为 ICM (2)37% 为阵发性房颤 (3)LVEF 为(27 ± 6)%	16 例死亡 2 例植入部位感染	最长随访 97 个月。与对照组相比, CCM 组 LVEF < 25% 的患者全因死亡率降低 6%, 再入院率升高 31%; 25% ≤ LVEF ≤ 40% 的患者全因死亡率和再入院率分别降低 48% 和 24%
Röger 等 ^[28] (2018 年)	20	34.3	(1)35% 为 ICM, 65% 为 DCM (2)均为 ICD 植入 (3)LVEF 为(24 ± 8)%	1 例植入心室辅助装置 3 例室性心动过速 1 例血栓栓塞 3 例 CCM 导联移位	CCM-ICD 联合治疗, 最长随访 94 个月。患者 LVEF 增加 7%, 纽约心功能分级降低 0.8 级, MLHFQ 降低 20.6 分, 而 QRS 时限和 NT-proBNP 水平无显著改变

续表

作者及发表年份	例数	平均随访期/月	主要基线特征	CCM 组主要不良事件	主要临床结局
Abraham 等 ^[29] (2018 年)	160	6	CCM 组 ($n=74$) (1)62% 为 ICM (2)88% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为 $(33 \pm 6)\%$ 对照组 ($n=86$) (1)60% 为 ICM (2)85% 为 ICD 植入 (3)LVEF 为 $(33 \pm 5)\%$	2 例死亡 3 例心衰恶化 3 例心律失常 1 例血栓栓塞 2 例 ICD 故障 6 例 CCM 故障	CCM 组有 10% 患者发生不良事件。与对照组相比,CCM 组的心血管病死亡和心衰再住院复合事件降低 8%, 峰值耗氧量增加 $0.84 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 6MWT 距离增加 33.7 m 。CCM 组中 LVEF 35%~45% 的患者改善更佳
Anker 等 ^[30] (2019 年)	140	24	(1)69% 为 ICM (2)69% 为 ICD 植入,1% 为 CRT 植入 (3)28% 有房颤病史 (4)LVEF 为 $(33 \pm 5)\%$	18 例死亡 32 例心衰恶化 9 例心律失常 2 例卒中 1 例血栓栓塞 2 例 ICD 相关事件 10 例 CCM 相关事件,其中 6 例为导联移位或脱落	CCM 植入后,再入院率降低 0.85/患者年,其中 35% < LVEF $\leq 45\%$ 的患者死亡率低于预测值 13%, LVEF 增加 3%, MLHFQ 降低 17.1 分,纽约心功能分级降低 0.8 级
Wiegand 等 ^[31] (2020 年)	60	6	2 导联 CCM 组 ($n=60$) (1)68% 为 ICM (2)88% 为 ICD 植入 (3)15% 为永久性房颤 (4)LVEF 为 $(34 \pm 6)\%$	7 例心衰恶化 3 例心律失常 1 例血栓栓塞 1 例 ICD 故障	与 3 导联 CCM 相比,2 导联 CCM 电刺激数量无显著改变,与电极相关的不良事件降低 8%,均能显著升高峰值耗氧量,显著降低纽约心功能分级
Kuschyk 等 ^[32] (2021 年)	503	24	(1)64% 为 ICM (2)75% 为 ICD 植入 (3)31% 有房颤病史 (4)LVEF 为 $(30 \pm 8)\%$	未报道	CCM 植入后,患者 1 年和 3 年的死亡率显著低于 MAGGIC 预测值,再入院率降低 0.65/患者年,纽约心功能分级降低 0.6 级,MLHFQ 降低 10.0 分,LVEF 增加 6%,房颤患者亦出现上述指标的改善
Fastner 等 ^[33] (2021 年)	174	60	ICM 组 ($n=107$) (1)93% 为 ICD 植入,5% 为 CRT 植入 (2)27% 为有房颤病史 (3)LVEF 为 $(24 \pm 7)\%$ 非 ICM 组 ($n=67$) (1)85% 为 ICD 植入,12% 为 CRT 植入 (2)22% 为有房颤病史 (3)LVEF 为 $(23 \pm 7)\%$	61 例死亡 9 例电池耗竭 10 例脉冲发生器移位 2 例心脏移植 20 例电极更换	相较 MAGGIC 预测值,ICM 患者死亡率降低 8%,非 ICM 患者死亡率增加 8%。两组共有 16% 的患者发生不良事件。组间比较,非 ICM 患者的 LVEF 增加 5%,三尖瓣环收缩期位移增加 3 mm
Linde 等 ^[34] (2022 年)	47	6	(1)64% 为高血压性心衰 (2)9% 为起搏器植入 (3)47% 为有房颤病史 (4)LVEF 为 $(59 \pm 4)\%$	4 例心衰恶化 4 例房颤 2 例导联移位 1 例三尖瓣反流加重	CCM 植入后,有 26% 患者发生不良事件。患者再入院率降低 67%, KCCQ 评分增加 18 分,左心房容积指数降低 $2.8 \text{ mL}/\text{m}^2$, E/e' 降低 0.9 cm/s

注:ICM,缺血性心脏病;LVEF,左室射血分数;MLHFQ,明尼苏达心力衰竭生活质量问卷;NT-proBNP,N 末端脑钠肽前体;6MWT,6 分钟步行试验;MAGGIC,慢性心力衰竭荟萃分析全球工作组;KCCQ,堪萨斯城心脏病调查问卷。

2.2.1 临床研究人群

基于 FIX-HF-5C 临床试验筛选标准的数据预估,经指南指导治疗后慢性心衰人群中仍有约 5% 的患者符合标准可植入 CCM^[35]。临床试验中 CCM 主要应用于:窦性心律,QRS < 130 ms,纽约心功能分级 III~IV 级,25% \leq LVEF \leq 45% 的基于指南指导药物治疗后仍有症状的心衰患者(图 1B^[4])。目前多应用于缺血性

心肌病和扩张型心肌病等病因所致心衰患者,LVEF \leq 35% 的心衰患者可能还需考虑植入 ICD^[36]。CCM 临床试验的主要排除标准:(1)永久性持续性心房颤动(房颤)或心房扑动,系因房颤或心房扑动时不规则的心房除极波与心房激动会激活 CCM 保护算法进而抑制其发出电刺激;(2)三尖瓣机械瓣置换术后;(3)已行心脏移植术;(4)90 d 内有心肌梗死史;(5)长期

接受血液透析治疗等。

2.2.2 安全性

相较于仅指南指导的药物治疗,联合 CCM 治疗的不良事件(如死亡、住院治疗、心衰恶化、心律失常、血栓栓塞、CCM 相关并发症等)发生率差异在临床所接受的非劣效界值范围内^[24]。现尚无 CCM 致心律失常的报道,24 小时动态心电图监测也未提示室性期前收缩和房性期前收缩数量显著增加^[22]。减少植入的电极数量可降低与电极、导线相关并发症(如感染、电极移位、血栓形成与导线断裂等)的发生率。FIX-HF-5C2 研究^[31]发现 2 个导联 CCM(无右心房电极)可有效保证治疗效果并减少不良事件的发生。

2.2.3 有效性

总得说来,CCM 可降低患者因心血管疾病死亡或再入院的风险,提高患者的运动耐量和心排量,改善心衰患者的生存质量。Röger 等^[28]研究还发现 CCM 在长期治疗中可维持 QRS 时限,防止心室去极化延迟。

与 ICD/CRT 不同的是,CCM 改善心肌收缩能力的同时并不针对心律,目前不具备除颤功能。CCM-ICD 联用可能是部分心源性猝死高风险心衰患者(LVEF≤35%)的一个潜在治疗措施。随着 CCM 算法的更新或 CCM-CRT 联用,心衰合并房颤患者也可视情况考虑 CCM 治疗。Röger 等^[37]的小样本研究中患者先后植入两种设备进行联合治疗,平均随访 13 个月后,LVEF、纽约心功能分级和明尼苏达心力衰竭生活质量问卷均获得改善。CCM-REG 研究^[32]中心衰合并房颤患者经 CCM 治疗后在心肺功能和生活质量方面的改善与窦性心律心衰患者相当,提示 CCM 治疗或可应用于心衰合并房颤患者。

3 展望

心衰的治疗措施(无论是药物治疗还是器械治疗)日新月异。CCM 丰富了现有心衰器械的治疗内涵,其治疗心衰的临床应用前景不容低估,但目前尚存在一些亟需临床研究进一步阐明之处,包括:(1)随着更加新型的 2 导联 CCM 的出现,在现有临床试验治疗适应证的基础上,能否进一步拓展应用范围,如 CCM 有无治疗心衰合并房颤或心房扑动、右心衰竭、射血分数正常的心衰的可能等;(2)CCM 的长期有效性及对患者远期死亡率和再入院率的影响,尚待大规模临床研究进一步明确;(3)CCM 与其他心衰器械治疗(如 CRT、ICD、全皮下心律转复除颤器和心室辅助装置等)措施间有何相互作用,与已植入的或将要植入的上述器械如何整合协调以更好地改善预后等。期望 CCM 能作为更多心衰患者的一种治疗选择,进一

步提高心衰患者的预期寿命和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 顾东风,黄广勇,吴锡桂,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003,31(1):4.
- [2] 黄刚,邓晓奇,张小刚,等.2020 德国永久性心脏辅助装置植入者紧急医疗处置共识[J].心血管病学进展,2020,41(12):1353-1358.
- [3] Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2001,6(1):55-60.
- [4] Cappannoli L, Scacciavillani R, Rocco E, et al. Cardiac contractility modulation for patient with refractory heart failure: an updated evidence-based review[J]. Heart Fail Rev, 2021,26(2):227-235.
- [5] Goliasch G, Khorsand A, Schütz M, et al. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012,39(3):408-415.
- [6] Impulse Dynamics. OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator INSTRUCTIONS FOR USE [Z/OL]. (2020-11-13) [2022-03-08]. <https://impulse-dynamics.com/global/wp-content/uploads/sites/2/2020/11/13-290-008-EU-OPTIMIZER-Smart-IPG-IFU-ENG-Rev-09.pdf>
- [7] Lawo T, Borggreffe M, Butter C, et al. Electrical signals applied during the absolute refractory period: an investigational treatment for advanced heart failure in patients with normal QRS duration[J]. J Am Coll Cardiol, 2005,46(12):2229-2236.
- [8] Wood EH, Heppner RL, Weidmann S. Inotropic effects of electric currents. I. Positive and negative effects of constant electric currents or current pulses applied during cardiac action potentials. II. Hypotheses: calcium movements, excitation-contraction coupling and inotropic effects[J]. Circ Res, 1969,24(3):409-445.
- [9] Bouchard RA, Clark RB, Giles WR. Effects of action potential duration on excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes. Action potential voltage-clamp measurements[J]. Circ Res, 1995,76(5):790-801.
- [10] Mohri S, He KL, Dickstein M, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002,282(5):H1642-H1647.
- [11] Cannell MB, Kong CH. Local control in cardiac E-C coupling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012,52(2):298-303.
- [12] Brunckhorst CB, Shemer I, Mika Y, et al. Cardiac contractility modulation by non-excitatory currents: studies in isolated cardiac muscle[J]. Eur J Heart Fail, 2006,8(1):7-15.
- [13] Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2013,10(10):584-598.
- [14] 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.
- [15] Feaster TK, Casciola M, Narkar A, et al. Acute effects of cardiac contractility modulation on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. Physiol Rep, 2021,9(21):e15085.
- [16] Roubertie F, Eschaliere R, Zemmoura A, et al. Cardiac contractility modulation in a model of repaired tetralogy of Fallot: a sheep model[J]. Pediatr Cardiol, 2016,37(5):826-833.
- [17] Tschöpe C, Kherad B, Klein O, et al. Cardiac contractility modulation: mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond[J]. Eur J Heart Fail, 2019,21(1):14-22.
- [18] Ning B, Zhang F, Song X, et al. Cardiac contractility modulation attenuates

- structural and electrical remodeling in a chronic heart failure rabbit model[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10):300060520962910.
- [19] Hao Q, Zhang F, Wang Y, et al. Cardiac contractility modulation attenuates chronic heart failure in a rabbit model via the PI3K/AKT pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1625362.
- [20] Chen H, Liu S, Zhao C, et al. Cardiac contractility modulation improves left ventricular systolic function partially via miR-25 mediated SERCA2A expression in rabbit trans aortic constriction heart failure model[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(6):3899-3908.
- [21] Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(18):1784-1789.
- [22] Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(10):1140-1147.
- [23] Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(8):1019-1028.
- [24] Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(2):329-337. e1-2.
- [25] Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(9):710-717.
- [26] Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation; long-term single center experience in 81 patients[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183:76-81.
- [27] Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients; a case-control study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206:122-126.
- [28] Röger S, Rudic B, Akin I, et al. Long-term results of combined cardiac contractility modulation and subcutaneous defibrillator therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(4):518-524.
- [29] Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(10):874-883.
- [30] Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(9):1103-1113.
- [31] Wiegand P, Chan R, Jost C, et al. Safety, performance, and efficacy of cardiac contractility modulation delivered by the 2-lead Optimizer Smart system; the FIX-HF-5C2 study[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(4):e006512.
- [32] Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1160-1169.
- [33] Fastner C, Yucel G, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation in patients with ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy: results from the MAINTAINED observational study[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 342:49-55.
- [34] Linde C, Grabowski M, Ponikowski P, et al. Cardiac contractility modulation therapy improves health status in patients with heart failure with preserved ejection fraction; a pilot study (CCM-HFpEF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(12):2275-2284.
- [35] Dulai R, Chilmeran A, Hassan M, et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac contractility modulation therapy? [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(1):e13646.
- [36] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 植入型心律转复除颤器临床应用中国专家共识(2021) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2021, 25(4):280-299.
- [37] Röger S, Schneider R, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2014, 16(8):1205-1209.

收稿日期:2023-05-15

(上接第 780 页)

- [28] Seki T, Goto K, Kiyohara K, et al. Downregulation of endothelial transient receptor potential vanilloid type 4 channel and small-conductance of Ca^{2+} -activated K^{+} channels underpins impaired endothelium-dependent hyperpolarization in hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1):143-153.
- [29] Diaz-Otero JM, Yen TC, Fisher C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):H1304-H1315.
- [30] Chambers L, Dorrance AM. Regulation of ion channels in the microcirculation by mineralocorticoid receptor activation[J]. *Curr Top Membr*, 2020, 85:151-185.
- [31] Zhang P, Sun C, Li H, et al. TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) mediates endothelium-dependent contractions in the aortas of hypertensive mice [J]. *Hypertension*, 2018, 71(1):134-142.
- [32] Dong Q, Li J, Wu QF, et al. Blockage of transient receptor potential vanilloid 4 alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42678.
- [33] Wu QF, Qian C, Zhao N, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 involves in hypoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):e2828.
- [34] Wu Q, Lu K, Zhao Z, et al. Blockade of transient receptor potential vanilloid 4 enhances antioxidation after myocardial ischemia/reperfusion[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7283683.
- [35] Zhang S, Lu K, Yang S, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury via JNK-CaMK II phosphorylation pathway in isolated mice hearts [J]. *Cell Calcium*, 2021, 100:102483.
- [36] Peana D, Polo-Parada L, Domeier TL. Arrhythmogenesis in the aged heart following ischaemia-reperfusion: role of transient receptor potential vanilloid 4 [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):1126-1137.
- [37] Liao J, Wu Q, Qian C, et al. TRPV4 blockade suppresses atrial fibrillation in sterile pericarditis rats [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(23):e137528.
- [38] Chaigne S, Cardouat G, Louradour J, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channel participates in mouse ventricular electrical activity [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(3):H1156-H1169.

收稿日期:2022-11-09