

心脏再同步化治疗方法应用现状与进展

李佳霖¹ 李常青^{1,2} 于海波¹ 张权宇¹ 梁延春¹

(1. 北部战区总医院心血管内科, 辽宁 沈阳 110016; 2. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044)

【摘要】 心脏收缩失同步是慢性心力衰竭患者心功能恶化的重要因素之一。心脏再同步化治疗(CRT)是通过起搏的方法来改善患者的电-机械收缩同步性,从而改善患者的心功能及远期预后。传统 CRT 方法主要指双心室起搏。近年来传导束起搏包括希氏束起搏及左束支起搏,在改善及恢复患者的同步性方面也展示出潜在的应用前景。上述方法效果不理想时,梁延春等在国际上首次提出双侧间隔部起搏联合冠状静脉起搏可进行 CRT,其可作为 CRT 方法学的重要补充。现复习既往文献,对 CRT 方法学进行综述。

【关键词】 心脏再同步化治疗;室间隔;起搏;心力衰竭

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.003

Current Status and Progress of Cardiac Resynchronization Therapy

LI Jialin¹, LI Changqing^{1,2}, YU Haibo¹, ZHANG Quanyu¹, LIANG Yanchun¹

(1. Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, Liaoning, China; 2. The Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China)

【Abstract】 Cardiac dyssynchronization is one of the significant factors leading to deterioration of cardiac function among chronic heart failure patients. Cardiac resynchronization therapy (CRT) through pacing is an established treatment to improve electrical-mechanical synchronization of patients. Traditional CRT mainly refers to biventricular pacing. In recent years, conduction system pacing including His bundle pacing and left bundle branch pacing has also shown potential in improving and restoring synchronization. When the above methods can't deliver satisfactory synchronization, Liang etc firstly proposed that bilateral septal pacing combined with coronary vein pacing can serve as a method of CRT and an important supplement to CRT methodology. This article reviews previous literature and provides a review of CRT methodology.

【Key words】 Cardiac resynchronization therapy; Interventricular septum; Pacing; Heart failure

心力衰竭(心衰)是多种心血管疾病的严重表现或中晚期阶段,严重影响患者生活质量并危及患者生命。心室电-机械收缩同步性(包括心室间和心室内同步性)是影响心功能的重要因素。研究^[1]证实,超过1/3的慢性心衰患者存在心室收缩失同步,其体表心电图的QRS波群增宽。心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)已被大量循证医学证据证实是心衰伴心脏收缩失同步患者的有效治疗手段。双心室起搏(biventricular pacing, BVP)是CRT的传统方法。近年来传导束起搏包括希氏束起搏(His bundle pacing, HBP)及左束支起搏(left bundle branch pacing, LBBP)因其可恢复生理性的传导模式,应用日益广泛^[2]。术中上述方法的电学同步性欠佳时(起搏的QRS时限 ≥ 130 ms),梁延春等首创的双侧间隔部起搏联合冠状静脉起搏也可进行CRT,且同步性优于BVP。下文对以上CRT方法进行综述^[3-4]。

1 BVP

BVP是行CRT的传统方法。该方法在右心室(心尖部或室间隔部)及冠状静脉分支(常用侧静脉,用于左心室起搏)各植入1根电极导线,通过BVP来改善心室电-机械收缩同步性。BVP临床应用已有二十余年历史,循证医学证据最为充分。在具备适应证的人群中,与未接受CRT的患者比较,BVP可改善患者心功能,降低心衰患者的再住院率及病死率^[5]。BVP是目前大多数中心实施CRT的主流方法,各种指南均给予高级别的推荐^[6]。然而并非所有患者均受益,约30%的患者对BVP无反应或无法耐受其相关并发症,即BVP无应答^[7],原因如下:(1)心衰患者电生理学基础与正常人存在差异,这是BVP临床疗效欠佳的原因。BVP理论基础是希望通过右心室及冠状静脉起搏产生的两个传导波群同步相向传导,最后两个传导波群在左心室游离壁发生碰撞,以实现左心室内和

基金项目:国家自然科学基金(32071116)

通信作者:梁延春, E-mail: liangyanchun@sina.com

左右心室室间的最大电学同步性。但 Auricchio 等^[8]对于跨室间隔传导时程的研究提示,正常成人跨室间隔传导时程为 10 ~ 15 ms,而在心衰伴左束支传导阻滞(left bundle branch block, LBBB)的患者中跨室间隔传导时程 > 40 ms。Strik 等^[9]通过对犬进行电生理标测,亦证实 LBBB 可明显延长跨室间隔传导时程。因心衰患者中跨室间隔缓慢传导的存在,使冠状静脉起搏占据大部分的左心室激动权重。电生理标测显示, BVP 时左心室除极顺序与单冠状静脉起搏时相似,右心室起搏不能高效发挥激动左心室的作用,导致 BVP 时起搏波群的碰撞多位于室间隔内,而非预期的左心室游离壁,从而减低 BVP 改善心脏同步性的效能。(2)为避免冠状静脉导线脱位,术者常常将导线植入到冠状静脉最远段,但这些部位常位于心尖部,而心尖部也是导致 BVP 无反应的重要原因。(3)在部分左心室导线植入成功的患者中,存在阈值过高或膈肌刺激等问题而被迫放弃,导致 BVP 失败。此外靶血管迂曲、细小、解剖畸形等因素也可能导致左心室起搏电极植入失败。

针对上述 BVP 方法存在的局限性,尝试经技术改良提高疗效。(1)应用左心室 4 极导线,可通过将起搏导线远端植入心尖,但通过起搏近端电极来避免心尖部起搏,提高疗效。(2)左心室 4 极导线的应用还可通过不同位置电极的起搏来有效避开膈神经刺激。(3)左心室 4 极导线配合特殊功能起搏器,可实现左心室多位点起搏,以提高 CRT 疗效。但是该种左心室多位点起搏的是同一冠状静脉分支内的两个位点,这两个位点基本位于同一心脏节段,严格意义来讲,这种方式并不属于真正意义上的多位点起搏。研究^[10]提示,通过 4 极电极实现的左心室多位点起搏的临床疗效并不优于传统 BVP,因此相关指南并未给予应用推荐。(4)在不同的冠状静脉分支内分别植入起搏导线进行起搏,可实现更好的左心室内的多部位起搏,获得更佳的左心室内的电学同步性。患者可因此获得更佳的 CRT 效果,尤其是对于 BVP 无应答的患者。但该方法手术难度大,难以在临床广泛开展^[11]。(5) LBBB 患者往往伴有正常的右束支传导,通过与正常右束支下传融合的单左心室起搏,不仅减少右心室起搏比例,在纠正左右心室间的收缩不同步的同时,还保证右心室内的电学同步性及房室顺序收缩的同步性,进一步提高临床疗效,患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)相较 BVP 可获得进一步提高^[12]。但此技术在房室传导阻滞、PR 间期延长及心房颤动的患者中应用受限。(6)将左心室导线植入在左心室最延迟的激动部位可提高 CRT 疗效。

Liang 等^[13]研究发现,通过 BVP 术中应用电生理标测的方法,将左心室导线植入在可植入的最延迟激动部位,手术方法学可行,并使 CRT 应答率明显提高。即使经过上述这些技术改良, BVP 仍然是通过心肌细胞和细胞之间的传导来改善同步性的,无论如何,无法最大限度地恢复原有健康心脏通过希氏-浦肯野系统快速传导带来的最佳同步性。

2 HBP

1971 年 James 等^[14]提出希氏束功能性纵向分离学说,为 HBP 纠正希氏-浦肯野系统传导疾病(His-Purkinje conduction disease, HPCD)提供理论依据。1977 年, Narula^[15]通过 HBP 成功纠正 LBBB,为 HBP 作为 CRT 的一种手术方法来纠正 LBBB 提供实践可能性。

HBP 是指起搏并夺获希氏束的起搏方法。HBP 应用于存在 HPCD 的患者,分为成功纠正 HPCD 和未纠正 HPCD 两种情况^[16]。与 BVP 不同,成功纠正 HPCD 的 HBP 产生的电激动波沿希氏-浦肯野系统快速下传,几乎完全恢复原有健康心脏传导模式,它可同时纠正左右心室间的收缩不同步及左右心室内收缩不同步。理论上,成功的 HBP 是最佳的 CRT 手术策略。

2000 年 Deshmukh 等^[17]首次报道将 HBP 作为 CRT 方法用于心衰患者治疗,研究纳入 12 例慢性心房颤动伴心功能不全行房室结消融后需植入心脏起搏器的患者,该研究证实 HBP 的可行性及良好的疗效,为 HBP 在 CRT 中的应用开创先河。关于 HBP 与传统 BVP 疗效的对比是临床最为关心的话题。Lustgarten 等^[18]在 29 例慢性心衰合并 LBBB 患者中比较 HBP 和 BVP 临床疗效。所有患者均植入 4 根导线,分别为左心室导线、HBP 导线、右心房导线和右心室除颤导线,其中左心室导线和 HBP 导线通过“Y”型适配器接入 CRT 除颤器左心室接口。研究采用交叉分组设计,患者随机分入 HBP 组和 BVP 组,随访 6 个月后两组起搏方式互换,再随访 6 个月。结果提示, HBP 疗效不亚于 BVP。His-SYNC 试验^[19]是比较 HBP 与 BVP 的首个随机对照研究,结果显示,在具有 CRT 适应证的患者中, HBP 可作为 CRT 的一线治疗策略,且相较 BVP, HBP 可获得更好的电学同步性,并具有更好的 LVEF 提升趋势。对于左心室电极导线植入失败、传统 BVP 无反应以及起搏介导性心肌病患者,相关研究^[20]也证实 HBP 的有效性及其良好临床疗效。

这些研究均提示,在符合 CRT 适应证患者中, HBP 可作为 CRT 的方法之一,甚至在 HBP 能成功纠正 HPCD 的患者中作为首选方法,因为 HBP 较 BVP

能获得更好的电学同步性。但是 HBP 用于 CRT 还面临一些问题。首先, HBP 用于纠正 HPCD 远期阈值潜在升高导致远期不能纠正 HPCD 或高起搏输出导致起搏器电池提前耗竭。其次, HBP 对希氏束以下部位的阻滞或心室内传导阻滞患者不适用。另外 HBP 电极导线感知低下。

3 LBBP

Huang 等^[21] 2017 年首次报道 LBBP 成功个案, 该报道将 LBBP 作为 CRT 的方法来纠正 LBBB。患者为慢性心衰合并 LBBB, 术中冠状静脉导线植入失败, 同时 HBP 无法纠正 LBBB。而后术者将起搏电极导线在希氏束远端深拧至室间隔左侧面, LBBP 获得成功。起搏心电图呈右束支传导阻滞形态, QRS 时限明显缩短, LBBB 得以纠正。经 AV 间期优化使 LBBP 与自身右束支传导融合, 起搏心电图的电学同步性几近恢复正常并获得超反应临床疗效。

而后 LBBP 的临床应用得到迅猛发展, LBBP 手术流程、判定标准及专家共识均得以制定^[22]。LBBP 在临床不仅广泛应用于心动过缓的患者, 作为 CRT 的方法, 在心衰伴 LBBB 患者中的应用也相继开展。焦点问题是: LBBP 作为 CRT 手术方法, 与 BVP 或 HBP 比较能否使患者获得满意的临床疗效。2019 年 Zhang 等^[23] 的研究表明 LBBP 可用于传统 CRT 适应证 (LVEF 降低、完全性 LBBB) 的患者, 其可行性及临床疗效得到初步证实。Li 等^[24] 研究发现, LBBP 参数优于 HBP, 临床预后与 HBP 相似, 并均优于传统 BVP。新近的随机对照研究 LBBP-RESYNC 研究^[25] 提示 LBBP 是一种有效的 CRT 手术策略, 相比于传统的 BVP 可更显著改善 LVEF, 促进左心室逆重塑。

相较 HBP, LBBP 优势如下: (1) 对于 HBP 不能纠正的远端束支传导阻滞, LBBP 因起搏位点更低, 纠正传导阻滞成功率更高; (2) LBBP 操作相对 HBP 简单, 手术成功率更高, 感知和起搏阈值更加理想; (3) LBBP 可能具备更强的临床实用性和更加广阔的应用空间。

4 双侧间隔起搏联合冠状静脉起搏用于 CRT

2022 年, Liang 等^[3] 提出双侧间隔起搏联合冠状静脉起搏进行 CRT (bilateral septal pacing in combination with coronary venous pacing for CRT, BSP-CRT) 的手术方法。该团队对一位先前行 BVP 但反应欠佳的心衰伴 LBBB 患者, 在因起搏器电池耗竭进行更换起搏器术中尝试 HBP 和 LBBP 进一步改善患者的电-机械收缩同步性, 但均失败。最后, 术者将起搏导线旋入至室间隔中等深度, 经电生理标测证实, 该位点单极起搏可同时夺获双侧室间隔心室肌。该位点联合冠状静脉起搏, 其心电图 QRS 相较 BVP 明显

缩短, 患者电学同步性、LVEF 及心功能获得明显改善。李佳霖等^[4] 报道一组 BSP-CRT 的临床应用研究数据。该研究对 63 例具有 CRT 适应证的患者进行筛选, 所有患者首先尝试 HBP、LBBP 及传统 BVP。当这些方法失败或起搏的 QRS > 130 ms 时, 最后试行 BSP-CRT。结果提示, BSP-CRT 的急性电学同步性优于传统 BVP 且获得良好的临床疗效。

BSP-CRT 提出以后, 尚未被临床广泛应用, 需更多的循证医学证据, 但作为对目前已有 CRT 方法的重要补充是合理的。CRT 术中, 当 HBP、LBBP 及 BVP 均不能获得满意的心脏电学同步性改善时 (CRT 的 QRS > 130 ms), 选择 BSP-CRT 可在大部分患者中获得更好的电学同步性改善。其原因可能为以下几点。(1) 室间隔由右心室间隔和左心室间隔构成, 二者是解剖学和功能学不同的两部分心室肌。室间隔在左右心室间的相互影响中起着重要的作用, 但以往人们多把室间隔作为一个整体结构及功能单位来进行分析研究。Boettler 等^[26] 的研究证实室间隔在解剖学上是一个双层结构。在不夺获传导束的情况下, 在不同深度室间隔起搏应有三种类型: 右心室间隔起搏、双侧间隔起搏 (bilateral septal pacing, BSP) 及左心室间隔起搏^[3]。BSP 以双侧室间隔心室肌的同时激动为特征。(2) 传统 BVP 的起搏模式中, 源于右心室起搏的传导波需经过跨室间隔的缓慢传导才可与源自冠状静脉起搏的传导波汇聚。因此, 右心室起搏占据的左心室激动权重低, 不能高效发挥激动左心室的作用。BVP 时起搏波群的碰撞多位于室间隔内, 而非预期的左心室游离壁, 从而减低 BVP 改善心脏同步性的效能。而 BSP 无需跨越室间隔缓慢传导而直接激动左心室间隔心室肌, 提高右心室导线的工作效能。(3) 左心室间隔心室肌的直接激动在 CRT 中具有重要意义。健康心脏左心室间隔部是最早激动部位, 由此扩布至全部左心室。Salden 等^[27] 研究发现, 在需 CRT 的患者中, 仅通过主动脉逆行单独起搏左心室间隔, 可很好地模拟正常心脏激动, 其电学同步性及急性血流动力学改善与 BVP 相似, 甚至接近 HBP。Mafi-Rad 等^[28] 研究证实左心室间隔起搏与右心室起搏比较, 减少心脏不同步性和保留左心室收缩功能。BSP-CRT 通过将起搏导线旋入左心室间隔面的方法进行左心室间隔起搏, 方法简便易行, 并保持生理性。(4) BSP-CRT 也实现真正的左心室内多位点起搏。如前所述, 目前广泛应用的左心室多位点起搏方法是起搏左心室 4 极导线中的两极。两个起搏位点基本位于心脏同一节段并相距较近。而 BSP-CRT 起搏模式中, 左心室同时由位于左心室游离壁及左心室间隔的两点起搏。此两点相距较

远,是真正的左心室多位点起搏。因此可更好地改善左心室内电学同步性。(5)BSP-CRT 可看作是同时起搏左心室间隔、右心室间隔及左心室外膜。该模式使左心室内不同步及心室间不同步都得到高效改善。

5 总结

BVP 是 CRT 的经典及主要手术方法。BVP 在减少心衰症状、改善左心室功能、降低心衰住院率及改善预后方面获益的证据最充分。新近研究提示成功纠正 HPCD 的 HBP 及 LBBP 具有作为 BVP 替代方法的潜在价值,且 HBP 及 LBBP 在改善电学同步性方面优于 BVP,在改善左心室功能方面亦不劣于 BVP。未来仍需开展大规模、随机对照临床研究。各种 CRT 手术方法并不矛盾,各具优势、互为补充。术者应在综合考虑手术获益及风险基础上,结合患者的个人取向,与患者及家属共同决策首选及补救手术方法。若术中上述 CRT 方法均不能获得满意的电学同步性改善时,BSP-CRT 是重要的方法学补充,以提高 CRT 疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li X, Luo R, Chan CP, et al. The clinical correlates and prognostic impact of QRS prolongation in patients with dilated cardiomyopathy: a single-center cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(3): e475-e477.
- [2] Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure [J]. *Heart Rhythm*, 2023, 20(9): e17-e91.
- [3] Liang Y, Li J, Yu H, et al. Mid-depth-septal pacing optimized cardiac resynchronization therapy: a novel strategy [J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(9): 1458-1460.
- [4] Li J, He J, Yu H, et al. Bilateral septal pacing in combination with coronary venous pacing for cardiac resynchronization therapy [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2023, 46(3): 226-234.
- [5] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(24): 1845-1853.
- [6] Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35): 3427-3520.
- [7] European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology, Heart Rhythm Society, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(9): 1524-1576.
- [8] Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block [J]. *Circulation*, 2004, 109(9): 1133-1139.
- [9] Strik M, van Deursen CJ, van Middendorp LB, et al. Transseptal conduction as an important determinant for cardiac resynchronization therapy, as revealed by extensive electrical mapping in the dyssynchronous canine heart [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(4): 682-689.
- [10] Niazi I, Baker J 2nd, 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.
- [11] Leclercq C, Gdler F, Kranig W, et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(15): 1455-1462.
- [12] Birnie D, Hudnall H, Lemke B, et al. Continuous optimization of cardiac resynchronization therapy reduces atrial fibrillation in heart failure patients: Results of the Adaptive Cardiac Resynchronization Therapy Trial [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(12): 1820-1825.
- [13] Liang Y, Yu H, Zhou W, et al. Left ventricular lead placement targeted at the latest activated site guided by electrophysiological mapping in coronary sinus branches improves response to cardiac resynchronization therapy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(12): 1333-1339.
- [14] James TN, Sherf L. Fine structure of the His bundle [J]. *Circulation*, 1971, 44(1): 9-28.
- [15] Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man [J]. *Circulation*, 1977, 56(6): 996-1006.
- [16] Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3): 460-468.
- [17] Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation [J]. *Circulation*, 2000, 101(8): 869-877.
- [18] Lustgarten DL, Crespo EM, Arkipova-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.
- [19] Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 157-159.
- [20] Ye Y, Zhang Z, Sheng X, et al. Upgrade to His bundle pacing in pacing-dependent patients referred for pulse generator change: feasibility and intermediate term follow up [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 260: 88-92.
- [21] 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.
- [22] 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. 希氏-浦肯野系统起搏中国专家共识 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2021, 25(1): 10-36.
- [23] Zhang W, Huang J, Qi Y, et al. Cardiac resynchronization therapy by left bundle branch area pacing in patients with heart failure and left bundle branch block [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(12): 1783-1790.
- [24] 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.
- [25] Wang Y, Zhu H, Hou X, et al. Randomized trial of left bundle branch vs biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(13): 1205-1216.
- [26] Boettler P, Claus P, Herbots L, et al. New aspects of the ventricular septum and its function: an echocardiographic study [J]. *Heart*, 2005, 91(10): 1343-1348.
- [27] Salden FXWM, Luermans JGLM, Westra SW, et al. Short-term hemodynamic and electrophysiological effects of cardiac resynchronization by left ventricular septal pacing [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(4): 347-359.
- [28] Mafi-Rad M, Luermans JG, Blaauw Y, et al. Feasibility and acute hemodynamic effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the interventricular septum [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(3): e003344.

收稿日期: 2023-07-01