

心脏再同步化治疗窄 QRS 波心力衰竭疗效研究

左莉莉综述 金 炜审校

【摘要】 心力衰竭是大多数心血管疾病的最终归宿,心脏再同步化治疗(CRT)以其明显的疗效逐渐成为一种行之有效且具代表性的治疗手段。2008 年 ACC/AHA/HRS 将 CRT 作为符合条件的心力衰竭患者治疗的 I a 类适应证(最佳药物治疗基础上 NY-HA 心功能 III 级或 IV 级的心力衰竭患者,符合 LVEF $\leq 35\%$ 、QRS 时限 $\geq 120\text{ms}$ 、窦性心律),其中 QRS 时限要求 $\geq 120\text{ms}$ 。窄 QRS 波心力衰竭患者是否也能从 CRT 中获益,目前仍存在很大争议。文章就 CRT 治疗窄 QRS 波心力衰竭的疗效研究作一概述。

【关键词】 心力衰竭;窄 QRS 波群;心脏再同步化治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.01.004

随着治疗心力衰竭(心衰)临床研究的进展,心脏再同步化治疗(CRT)逐渐发展成为一种有效的方法,大量临床试验如 MUSTIC, MIRACLE, COMPANION, CARE-HF 等均证实它能改善心脏功能(改善左室功能),纠正电-机械不同步,提高生活质量,使患者住院率和死亡率明显下降^[1],这些试验设定入选的患者基本符合宽 QRS 伴左室收缩不同步。而心衰患者中约有 27%~51% 的 QRS 时限正常及相当比例的窄 QRS($\leq 120\text{ms}$)波心衰患者存在严重心室非同步收缩^[2]。有研究证实窄 QRS 波心衰伴心室非同步收缩的患者一样可以从 CRT 中受益^[3],但一项随机双盲 Rethin Q 试验^[4]表明 CRT 并不能改善存在机械不同步(MD)的窄 QRS 波心衰患者的最大氧耗量、6 min 步行距离(6-MHW)及左室容积、左室射血分数(LVEF)。本文将就 CRT 治疗窄 QRS 波心衰进行探讨。

1 CRT 治疗窄 QRS 波心衰的可能机制

大多数慢性心衰(CHF)患者存在不同程度的电不同步,从而引起左右室、左室内各节段之间机械收缩不同步以及室间隔矛盾运动。MD 致心脏整体射血分数下降,室间隔矛盾运动使左右室之间压力梯度异常、左室收缩末内径增大,间隔局部射血分数下降^[5]。此外心室分子水平的病理生理改变也会加速心室重构,使心衰患者死亡率增加。CRT

主要通过纠正心肌 MD 和电传导不同步^[6]:(1)调整 AV 间期,使舒张期 E 峰和 A 峰持续时间明显延长,纠正舒张功能障碍,调整心脏前负荷使整个心功能明显改善;(2)调整 VV 间期,获得最佳心室收缩功能, VV 间期最优值是指其能获得最大的 VTI 值,相当于获得左室最大每搏量及最佳心室收缩功能;(3)纠正后乳头肌功能不全,减少二尖瓣反流以改善心功能;(4)减少室内分流,逆转左室重构。有研究证实双心室再同步治疗可逆转房室重塑并改善血流动力学^[7];(5)纠正电和机械功能延迟偶联现象,延迟偶联部位的心肌经再同步化治疗后整体功能得到改善。纠正心肌电与机械延迟偶联的理论可能解释为何窄或正常 QRS 波心衰患者也能从 CRT 治疗中获益;(6)改善神经内分泌紊乱, CRT 治疗可以调节 B 型利钠肽水平,更有利于心功能的改善。此外,目前研究发现 CRT 能减少部分主要促炎反应细胞因子和内皮功能障碍有关因子的水平,改善心衰患者的炎症反应状况从而改善心功能状态^[8]。CRT 可能使因心室传导时间延长或心肌机械延迟偶联而造成的左心室局部收缩延迟最小化,使左心室各节段收缩再同步化,从而改善左心室射血分数和功能、减少二尖瓣反流、逆转左心室重塑,并使神经内分泌因子正常化。

2 CRT 治疗窄 QRS 波心衰相关临床试验

基于 CRT 可能治疗窄 QRS 波心衰的理论依据,为了验证窄 QRS 波心衰患者是否能从 CRT 中

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院心内科

通讯作者:金 炜, Email: jw-8585@hotmail.com

受益,临床上已经开展了不少相关试验。

Yu 等^[9]对 51 例 QRS>120 ms $[(163 \pm 24) \text{ ms}]$ 和 51 例 QRS<120 ms $[(103 \pm 13) \text{ ms}]$ 的患者研究,以 12 节段达峰时间标准差(Ts-SD)>32.6 ms 界定 MD 并作为 CRT 入选标准,关闭 CRT 治疗 1 个月后打开 CRT 治疗 3 个月,两组伴 MD 的患者在左室收缩末容积、NYHA 心功能分级、6-MHW、LVEF、逆转左室重构和二尖瓣反流等方面均获得相同程度改善,不伴 MD 的窄 QRS 患者组无改善。Gasparini 等^[10]对 45 例窄 QRS 波(QRS ≤ 130 ms)及 331 例宽 QRS 波患者进行一项预见性纵向研究,植入 CRT 平均随访时间为 28 个月,随访中,左室收缩末容积、NYHA 心功能分级、6-MHW 等均有明显改善且两组之间差异不大,然而 LVEF 和对 CRT 应答比例方面有显著性差别(分别 $P=0.03$, $P=0.004$),窄 QRS 组死亡率低于宽 QRS 组($P=0.04$; log-rank test)。Cazeau 等^[11]对 60 例 QRS $= (121 \pm 19) \text{ ms}$ 超声心动图证实 MD 的患者植入 CRT 并随访 1 年,结果示窄或中等 QRS 波伴 MD 的心衰患者可以预测 6 个月的 CRT 疗效。

此外, Bleeker 等^[12]研究示伴 MD 的窄 QRS 波心衰患者经 CRT 治疗后症状改善和左心室逆重塑的比例与宽 QRS 波组患者相似。Perry 等^[13]研究显示相当大比例通过组织同步化成像(tissue synchronization imaging, TSI)界定窄 QRS 波伴 MD 的心衰患者可从 CRT 获益,扩大 CRT 选择标准可以扩大收益人群。一些小样本研究^[13,14]和一些对窄 QRS 波伴 MD 心衰患者 CRT 疗效的回顾分析报告^[15]均证实窄 QRS 波伴 MD 心衰患者可以从 CRT 中不同程度获益。上述研究提示窄 QRS 波心衰患者能否从 CRT 获益的根本点是:此类患者是否存在由于左室心肌运动不同步所致的血流动力学负荷的改变,神经激素的激活及局部心肌代谢的异常, CRT 可以恢复室内运动的同步性进而逆转心室重构。

然而 Rethin Q 试验——窄 QRS 心衰患者再同步化治疗^[4],共入选 172 例 QRS $\leq 130 \text{ ms}$ 的患者,超声心动图(组织多普勒评价间隔到侧壁和前间隔到后壁的机械延迟, M 型超声评价间隔到后壁的机械延迟)界定心室 MD,患者按 1:1 比例分入 CRT 组及对照组,以峰值氧耗量为一级终点评价疗效,

随访 6 个月,两组一级终点无显著差异,提示 CRT 并不能改善存在 MD 的窄 QRS 波心衰患者的最大氧耗量、6-MHW、左室容积及 LVEF,研究也表明 CRT 不能改善 QRS<130 ms 伴 MD 中度心衰患者的氧耗量峰值,但同时发现 QRS 波时限为 120~130ms 的亚组能从 CRT 治疗中获益。ESTEEM-CRT^[16],是一项评估 CRT 对窄 QRS 波(QRS<120ms)伴 MD 心衰患者急性期反应的多中心可行性研究,定义 Ts-SD>28.7ms 为 MD,所有患者均接受 CRT 治疗,有创法测量 dp/dt max(左室压力变化的最大率),优化 AV 间期,6 个月随访示患者症状得到改善,但心脏功能及结构测量值没有改变,该实验中窄 QRS 波 MD 患者植入 CRT 后急性血流动力学没有实质性改进,近期和远期心脏非同步收缩状况也没有改善。针对 Rethin Q 试验,本文认为研究终点峰值氧耗量容易产生偏差,用峰值耗氧量作为一级终点不如数据(左室收缩末期径、左室舒张末期径等)有说服力,局限于特定类型(如心血管原因)的死亡率会产生不可避免的误差,研究界定 MD 的指标值至目前仍未有统一的标准, CRT 筛选患者的个体化(如心肌陈旧瘢痕大小等)很大程度会影响到该试验的结论,此外试验中植入 CRT 具体电极位置并未有明确要求,程控 CRT 是否是最优化起搏程序多少也会影响最终试验结论,如果有更合适的 MD 评价标准,窄 QRS 波心衰患者或许被证实能获益于 CRT。ESTEEM-CRT 试验相较于一些研究右室起搏使患者临床状态和心脏收缩功能恶化的试验结论而言,患者没有总体心脏功能的衰退,说明 CRT 可能是对窄 QRS 波伴 MD 心衰患者是一个有保护性、甚至可能有益处的治疗手段^[17]。

3 CRT 治疗窄 QRS 波心衰临床应用的相关问题

3.1 QRS 波时限的临床价值

CRT 适应证一直都将窄 QRS 波心衰患者排除在外, CRT 术前心脏不同步化程度及术后同步化改善程度与 CRT 治疗的临床获益直接相关。“不同步”包括心房间、房室间、心室间和左室内的不同步,其中左室内不同步的临床意义较大,左心室潜在的不同步化程度某种程度上是预测 CRT 治疗反应的主要指标。传统界定严重 CHF 患者室间和室内不同步运动的标志是 QRS 间期>120 ms,但研究

表明 MD 和心电不同步无相关联系。一些临床试验证实 $QRS \geq 120$ ms 终末期心衰患者中有 30%~40% 并没有存在左室内不同步, QRS 波时限正常或 < 120 ms 终末期心衰患者中 27% 存在左室内不同步^[18,19]。所以目前普遍认识是 QRS 间期不能作为评价左室不同步运动及筛选接受 CRT 治疗患者的惟一标准, 换言之, 患者对 CRT 治疗有无反应与 MD 相关联。

3.2 界定不同步的指标

QRS 波群时限与超声心动图界定心室内、心室间同步性指标相关性很差。大量单中心、小规模研究显示心超特别是组织多普勒 (TDI) 在评价心脏同步性、预测 CRT 疗效方面很有价值。Delfino 等^[20]以核磁共振时相速度图 (magnetic resonance phase velocity mapping, MRPVM) 测定正常人和左室不同步患者心肌纵向速度和达峰时间, 发现与 TDI 所测值相关性很好。此外, 参数如 Ts-SD、Ts-max (12 节段达峰时间最大差值)、室间隔与左室后壁间收缩延迟时间 (SPWMD)、间隔侧壁达峰时间延迟 (sep-to-later delay)、心室间机械延迟时间 (IVMD) 也纷纷应用于各项试验中界定 MD。

PROSPECT 研究^[21], 共入选 498 例 $QRS \geq 130$ ms 患者, 多中心评估既往研究中定义的 12 个心超参数预测 CRT 疗效的价值 (CRT 治疗有效定义为临床复合终点改善或左室收缩末期容积减少 $\geq 15\%$)。研究结果显示: 在预测 CRT 改善临床复合终点疗效方面, 12 个心超参数差异很大 (敏感性范围 6%~74%; 特异性为 35%~91%), 在预测 CRT 减少左室收缩末期容积疗效方面 (敏感性为 9%~77%, 特异性为 31%~93%), 所有参数在预测 CRT 疗效的 ROC 曲线下面积 (AUC) 均 ≤ 0.62 , TDI 参数及 IVMD 的测量重复性很差 (TDI 测量误差达 50%; IVMD 测量误差达 90%)。目前心超及 TDI 技术为 CRT 治疗筛选患者价值相当有限, 很多临床试验运用 TDI 技术主要以组织速度定量成像 (tissue velocity imaging TVI) 为主, Kass 等^[22]对 TVI 技术进行系统总结分析后认为此技术提供的信息并不准确。此外, QRS 波时限不能准确预测 CHF 患者对 CRT 的反应, 然而对于 CRT 有反应者的双室起搏前后 QRS 波时限却显著缩短, 故有观点认为: 双室起搏时 QRS 波时限的变化 (ΔQRS) 是预

测 CRT 疗效的一个独立因子。因此初步得出结论: 任何单独的心超参数目前均不能有效评估心脏同步性及预测 CRT 疗效, ΔQRS 可能是预测 CRT 疗效的一个独立因子, 只有继续提高心超、TDI 在技术方面的可靠性才可能提高其对 CRT 疗效的预测能力。

3.3 CRT 治疗窄 QRS 波与宽 QRS 波心衰患者不同心室起搏部位

CRT 在传统的双腔起搏的基础上增加了左室起搏, 左室起搏电极经右房的冠状静脉窦开口, 进入冠状静脉起搏左室, 同时起搏右心室, 通过多部位起搏恢复心室同步收缩, CRT 治疗心衰患者能否最终获益与患者的筛选及术者是否将起搏电极植入最佳部位及设定最佳程控参数有关。CRT 基本原理就是提前激动心室最延迟部位以纠正心室内 MD 从而使心室协调收缩, 优化电极植入是在 TDI 引导下将电极放置在机械延迟最显著部位。Yu 等^[23]采用 TDI 技术对 56 例宽 QRS 波顽固性心衰患者左室壁各节段运动进行分析, 结果显示收缩最延迟部位以左室下壁最多见 (45%), 其次侧壁 (30%)、后壁 (25%) 及间隔部 (16%), 而另有研究表明收缩最延迟部位以左室侧壁最多见 (35%), 其次前壁和后壁 (26%、23%), 下壁及间隔最少见 (16%)。这说明宽 QRS 波心衰患者选择左室起搏位点主要为下壁、后侧壁。而窄 QRS 波心衰患者虽然无电激动延迟, 但往往存在电-机械偶联延迟, 因此左室电极位置精确性的要求往往更为严格。关于左室电极最佳的放置位点, 曾有一项实验通过分别起搏犬左室表面 128 个电极, 分析不同起搏位置对全心功能和机械同步化的影响, 发现在左室游离壁较广泛的区域起搏 (43% 表面积) 均可使 dp/dt max 增加 70%, 在游离壁偏前比偏后, 心尖部比基底部能取得更好的同步化作用。只有进一步优化心室起搏电极的选择及设计才能进一步被证实能获益于 CRT。

4 结语

CRT 治疗 CHF 的初步临床研究和实践已显示出令人鼓舞的结果。近来, 窄 QRS 波心衰患者能否最终从 CRT 治疗中获益, 已引起临床上越来越多的关注。目前针对 CRT 治疗窄 QRS 波心衰的临床证据相较于 CRT 治疗宽 QRS 波心衰而言远远不够充分, 已有多种无创方法可对心室 MD 进行评价,

但仍缺乏统一的参数和指标,需要大规模前瞻性研究以确定。若对窄 QRS 波心衰患者心室 MD 能早期准确可靠的检出,可为 CRT 筛选合适的对象,并可决策 CRT 双心室优化起搏治疗的指标。如何让此类患者真正临床获益有待更进一步的研究和试验。

参 考 文 献

- [1] Albouaini K, Egred M, Rao A, et al. Cardiac resynchronization therapy: Evidence based benefits and patient selection [J]. Eur J Intern Med, 2008, 19(3): 165-172.
- [2] Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004, 15(5): 544-549.
- [3] 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.
- [4] Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes [J]. N Engl J Med, 2007, 357(24): 2461-2471.
- [5] Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated LBBB. The effect of interventricular asynchrony [J]. Circulation, 1989, 79(4): 845-853.
- [6] 郭继鸿. 深入认识心脏再同步化治疗心力衰竭的机制 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2006, 20(4): 283-284.
- [7] Saxon LA, De Marco T, Schafer J, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling [J]. Circulation, 2002, 105(11): 1304-1310.
- [8] Theodorakis GN, Flevari P, Kroupis C, et al. Antiinflammatory effects of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2006, 29(3): 255-261.
- [9] Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(11): 2251-2257.
- [10] Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, et al. Three years of cardiac resynchronization therapy: could superior benefits be obtained in patients with heart failure and narrow QRS? [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2007, 30(Suppl 1): S34-S39.
- [11] Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, et al. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(3): 273-280.
- [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] Perry R, De Pasquale CG, Chew DP, et al. QRS duration alone misses cardiac dyssynchrony in a substantial proportion of patients with chronic heart failure [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2006, 19(10): 1257-1263.
- [14] Furugen A, Matsuda N, Shiga T, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS [C]. 12th annual scientific meeting of Japanese Heart-Failure-Society, Tokyo Japan, 2008.
- [15] Jeevanantham V, Zareba W, Navaneethan S, et al. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex [J]. Cardiol J, 2008, 15(3): 230-236.
- [16] Donahue T, Niazi I, Leon A, et al. Acute change in dyssynchrony indices before and after CRT in heart failure patients with narrow QRS front a multi-center study: ESTEEM-CRT [C]. 12th annual scientific meeting of Japanese Heart-Failure-Society, Tokyo Japan, 2008.
- [17] Niazi I, Law D, Leon A, et al. Does biventricular pacing improve, stabilize, or worsen the function of heart failure patients with a narrow QRS? [C]. 12th annual scientific meeting of Japanese Heart-Failure-Society, Tokyo Japan, 2008.
- [18] 刘冰冰, 邓又斌. 超声心动图在心脏再同步化治疗中的应用 [J]. 中国医学影像技术, 2005, 21(3): 481-483.
- [19] Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration [J]. Heart, 2003, 89(1): 54-60.
- [20] Delfino JG, Bhasin M, Cole R, et al. Comparison of myocardial velocities obtained with magnetic resonance phase velocity-mapping and tissue Doppler imaging in normal subjects and patients with left ventricular dyssynchrony [J]. J Magn Reson Imaging, 2006, 24(2): 304-311.
- [21] Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial [J]. Circulation, 2008, 117(20): 2608-2616.
- [22] Kass DA. An epidemic of dyssynchrony; but what does it mean? [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(1): 12-17.
- [23] Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to access systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(5): 677-684.

(收稿: 2009-11-02)

(本文编辑: 金谷英)