

心脏再同步化治疗的致心律失常及抗心律失常机制

李世军综述 杨延宗审校

【摘要】 心脏再同步化治疗可提高心力衰竭患者的运动耐力及 NYHA 分级,降低死亡率,认为心脏再同步化治疗具有一定的抗心律失常作用。然而,有研究提示心脏再同步化治疗中左室起搏可能有致心律失常的风险,增加复极离散并引起恶性室性心律失常的发生,认为心脏再同步化治疗可能具有潜在的致心律失常作用,对于是否应对适合心脏再同步化治疗的大多数患者植入埋藏式心脏复律除颤器尚有争论。该文对目前心脏再同步化治疗致心律失常和抗心律失常的基础和临床研究证据以及可能的电生理机制作一综述。

【关键词】 心脏再同步化治疗;心力衰竭;复极离散;心律失常

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.004

心脏再同步化治疗(CRT)适用于纽约心功能分级(NYHA)Ⅲ或Ⅳ级、QRS \geq 120 ms 及左心室射血分数 \leq 35%的收缩性心力衰竭患者,多项研究证实 CRT 可降低心力衰竭患者的死亡率,改善心脏结构重构和电重构^[1]。一些动物实验和临床研究显示,持续心外膜起搏可引起心室肌跨壁复极离散(TDR)增加及恶性室性心律失常的发生,提出 CRT 可能有潜在的致心律失常作用,对适合 CRT 的大多数患者应植入埋藏式心脏复律除颤器(ICD)尚存在争议^[2]。

1 CRT 致心律失常的证据

心室肌中发现的 M 细胞约占心室壁构成的 30%~40%,在形态和电生理特征方面与心内膜及外膜下心肌细胞存在差异。与心内膜层和心外膜层细胞的动作电位时程相比较,M 细胞的动作电位时程最长,左室激动从心内膜移到心外膜后,M 细胞的除极和复极均延迟,三层心室肌结构及电生理特性差异是导致复极离散的重要原因,心外膜细胞提前激动及提前复极可能是导致 QT 间期延长、跨壁电学各向异性及尖端扭转型室性心动过速的原因^[3]。

离体左心室肌组织动脉灌注模型研究显示,从心内膜转换到心外膜起搏可引起心外膜与心内膜间激动顺序改变,且心内膜和心外膜的动作电位时

程并不同比例性增加^[3],表现为 QT 间期和 TDR 增加^[4],跨壁传导数学模型也进一步证实,一旦出现与正常激动不同的反向激动(心外膜刺激)时,心外膜除极和复极均提前,由于 M 细胞除极和复极最长,导致激动传导到 M 细胞发生延迟,致使整体心室肌电学的各向异性增大及整体复极离散的增加。在体心脏研究发现,左室心内膜起搏引起心内膜及心外膜 TDR 明显增加,提示左心室心外膜和双心室起搏可对心内膜、心肌中层及心外膜除极和复极产生影响,此种不均衡性改变可能会进一步使 TDR 增大^[5]。在对扩张型心肌病模型犬的研究中发现,左室心外膜起搏后使三层心肌的单相动作电位时程均延长,TDR 增大,提示这可能是导致恶性心律失常的基础^[6]。

部分临床研究结果也提示,CRT 增加心源性猝死的发生。Medina-Ravell 等^[4]对 29 例心力衰竭患者分别行右室心内膜、双室及左室心外膜起搏,发现左室起搏和双室起搏时 QT 间期及 JT 间期明显延长,左室起搏时 TDR 增加,4 例患者在双室及左室起搏时出现频发的 R-on-T 室性早搏。进一步对研究亚组数据分析发现,心力衰竭、电解质异常、应用Ⅲ类抗心律失常药、双室起搏或左室心外膜起搏所诱发的 QT 间期及 TDR 增加可能是发生尖端扭转型室速的潜在危险因素。此外,心外膜起搏可促进早期复极的跨壁传导、R-on-T 型室性早搏和尖端扭转型室性心动过速的发生,非生理性心室激动顺序可能增加了原有心肌的 TDR,导致体表心电图上 QT 间期、JT 间期延长及

基金项目:国家自然科学基金(30800378);辽宁省教育厅科学技术项目(L2010107)

作者单位:116011 大连医科大学附属第一医院心内科

室性心律失常的发生。

另有研究显示,在 CRT 植入早期,室性心动过速发生率较植入前增加,部分患者发生电风暴,认为可能与左心室起搏后发生心室 TDR,并促发恶性室性心律失常有关^[7]。另一个典型个案报道显示,患者在 CRT 后早期出现单形性室速,支持上述结论^[8]。相关研究进一步证实的跨壁激动改变可导致心脏复极重构的结论,对 CRT 致心律失常作出了部分解释^[9]。关于长期 CRT 是否会导致心室复极离散的电学重构及恶性心律失常增加的报道并不完全一致,尚需进一步研究。

2 CRT 抗心律失常作用的证据

目前证实 CRT 直接抗心律失常作用的实验很少。Restivo 等^[10]对心肌梗死后犬的研究表明,心室双部位同步起搏具有抗心律失常作用。在该研究模型中,结扎左前降支动脉制作心肌梗死模型,形成心外膜层电生理异常,通过程序早搏刺激能够诱发 8 字折返性室速,发现存活的心外膜心肌不应性分布以梗死区为中心偏心性层状分布,早搏刺激通常在出现复极离散的缺血区边缘产生一个弧形的功能性传导阻滞。基础窦性心律下,通过心室双部位同步起搏(右室流出道及左室缺血区)能够改变不应性空间分布,预防诱发折返的发生。认为预防折返发生的主要原因是减少和(或)改变弧形的功能性传导阻滞范围。Aiba 等^[11]对快速起搏诱发心力衰竭犬研究发现,CRT 可使收缩性心力衰竭诱导的离子通道重构和钙离子稳态异常部分恢复,并可使局部动作电位时程的各向异性减小。CRT 所产生的上述电生理变化可对室性心律失常的发生起到抑制作用,并有助于生存获益和提高心脏的机械功能。

有几项临床报道显示,CRT 后心脏结构和收缩功能的重构得到逆转,并显示 CRT 具有明显的抗心律失常效果。这些报道主要分为 2 类:改善整体自发性室速事件方面的益处和改善致心律失常基质。

2.1 改善整体自发性室速事件

InSync-ICD 和 Contact-CD 试验结果综合分析^[12]发现,CRT 并不增加单形性室速也不减少多形性室速的发生率。另有研究表明,CRT 后患者室性心律失常的发生率较对照组减少,进一步分析发现室性心律失常的减少与 CRT 治疗后左室大小、左室容积以及左室功能改善明显相关^[13]。

一项多中心研究显示,CRT 反应良好者室性心律失常发生率明显降低,左室收缩末容积明显减少的患者发生室性心律失常更低,表明解剖重构可能与电重构密切相关^[14]。CARE-HF 试验结果也提示,CRT 早期降低死亡原因主要是减少心力衰竭所致的死亡,而非减少恶性心律失常发生。在单纯 CRT(无除颤功能)治疗 3 年后猝死发生率明显减少(未植入 CRT 组年猝死发生率为 4.3%,CRT 组为 2.5%),与猝死相关的生存曲线在植入 CRT 的 2 年后才明显分开^[15]。另有研究显示,CRT 并不增加室速、室颤及电风暴的发生,其逆转重构患者室性心律失常事件比未发生重构逆转患者明显减少,进一步提示长期改善心室肌的解剖重构、电重构可能是 CRT 减少恶性室性心律失常的重要原因^[16]。

心内电生理检查(EPS)也是评价恶性室性心律失常高危人群的手段之一。Kies 等^[17]对植入 CRT 患者 6 个月以上随访发现,植入 CRT 后患者左室重构明显逆转,EPS 诱发的室速较植入前明显减少,不能诱发室速患者的左室舒张末内径及左室收缩末容积明显减少。认为 CRT 抗心律失常的原因是使左室壁僵硬度降低、左室重构明显逆转。

2.2 改善致心律失常基质

左室功能低下和心力衰竭患者的致心律失常基质包括复极离散、神经信号介质的改变、钙稳态的改变、传导的改变、心肌缺血以及遗传倾向^[18]。临床上已证实前 2 个基质改善与 CRT 患者的左室重构逆转相关。

2.2.1 改善复极离散 Berger 等^[19]应用高分辨率体表心电图分析发现,双室起搏后用于评价心室复极离散的心电图指标(包括 QT 离散度, Tpeak-end 等)明显减小。另一项心电图模拟研究^[20]提示,与 CRT 相关的复极指数与起搏的激动顺序有关,而与 TDR 相关性较小。双室及左室起搏时的 TDR 并不比常规右心室心内膜起搏时的 TDR 延长。

2.2.2 自主神经功能的改善 自主神经与室性心律失常的发生密切相关。心力衰竭患者往往同时伴有交感神经活性增强及迷走神经活性减弱,此种改变可能是心力衰竭患者发生高猝死的原因之一。诸多临床研究结果表明心力衰竭患者 CRT 后,神经体液发生明显有益的改变。CRT 不仅改善心力衰竭患者临床症状、心功能分级,同时使反应自主神经功能的心率变异性改善^[21]。Sredniawa 等^[22]

对 CRT 患者 6 个月的随访发现, CRT 后心率震荡指数增加及心率震荡异常患者百分比减少, 提示 CRT 后交感神经活性减低, 有益于左室结构和电重构的逆转, 减少室性心律失常。

一些研究认为电风暴的发生与治疗过程中心力衰竭恶化密切相关。而另一些研究表明 CRT 后室速发生明显减少, 可能与心力衰竭改善有关。Cleland 等^[23]对植入心脏再同步起搏除颤器(CRT-D)和 ICD 患者回顾分析发现, ICD 组患者电风暴发生率明显高于 CRT-D 组。CRT-D 组 168 例患者中只有 1 例发生电风暴, 此例患者为左室射血分数极低的高猝死风险病例, 进一步分析发现左室射血分数 $<30\%$ 的 ICD 及 CRT-D 组患者更易发生单形性室速。左室射血分数 $<30\%$ 是电风暴发生的预测指标。CRT 改善血流动力学可减少心力衰竭患者的心律失常发生。

3 总结

大部分临床研究结果支持 CRT 有益于改善心脏的结构重构和电重构, 而电重构似乎与左室结构、功能重构逆转有关。心力衰竭患者因左室收缩功能降低而产生的致心律失常基质可因左室结构、功能重构逆转而改善, 且更多的研究结果表明心功能降低患者植入 CRT-D 死亡率降低更明显。然而, 没有直接电生理指标能证实是由于降低复极离散所致的复极重构改善。而部分研究中, CRT 可能增加复极离散并诱发恶性室速发生。一些动物实验和临床研究表明, 持续心外膜起搏可引起心室肌 TDR 增加, 并认为心外膜起搏后的 TDR 增加是形成室性心律失常发生的基质。现有的研究资料对 CRT 的致心律失常作用以及抗心律失常作用尚有较大争议。

参 考 文 献

- [1] Reynolds CR, Gold MR. Cardiac resynchronization therapy for mild heart failure; the time has come[J]. *Circulation*, 2011, 123(2):195-202.
- [2] Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. *Circulation*, 2011, 123(1): 70-78.
- [3] Fish JM, Di Diego JM, Nesterenko V, et al. Epicardial activation of the left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization. Implications for biventricular pacing [J]. *Circulation*, 2004, 109 (17): 2136-2142.
- [4] Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization. Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? [J]. *Circulation*, 2003, 107 (5):740-746.
- [5] van Deursen C, van Geldorp IE, Rademakers LM, et al. Left ventricular endocardial pacing improves resynchronization therapy in canine left bundle-branch hearts [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(5): 580-587.
- [6] 白 融, 卜 军, 刘 念, 等. 心室不同部位起搏对正常犬和扩张型心肌病心力衰竭犬模型在体心肌跨室壁复极离散的影响[J]. *生理学报*, 2003, 55(6):722-730.
- [7] Kantharia BK, Patel JA, Nagra BS, et al. Electrical storm of monomorphic ventricular tachycardia after a cardiac-resynchronization-therapy-defibrillator upgrade [J]. *Europace*, 2006, 8(8):625-628.
- [8] Turitto G, Haq S, Benson D, et al. Torsade de pointes; an electrophysiological effect of cardiac resynchronization? [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(5): 520-522.
- [9] Libbus I, Rosenbaum DS. Transmural action potential changes underlying ventricular electrical remodeling[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14(4): 394-402.
- [10] Restivo M, Gough WB, El-Sherif N. Reentrant ventricular rhythms in the late myocardial infarction period; Prevention of reentry by dual stimulation during basic rhythm [J]. *Circulation*, 1988, 77(2): 429-444.
- [11] Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, et al. Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy [J]. *Circulation*, 2009, 119(9): 1220-1230.
- [12] McSwain RL, Schwartz RA, DeLurgio DB, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on ventricular tachycardia/fibrillation; an analysis from the combined Contak-CD and InSync-ICD studies[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16(11): 1168-1171.
- [13] Schaer BA, Osswald S, Di Valentino M, et al. Close connection between improvement in left ventricular function by cardiac resynchronization therapy and the incidence of arrhythmias in cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(12):1325-1332.
- [14] Markowitz SM, Lewen JM, Wiggenhorn CJ, et al. Relationship of reverse anatomical remodeling and ventricular arrhythmias after cardiac resynchronization [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20(3):293-298.
- [15] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase][J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(16):1928-1932.

(下转第 144 页)

- [21] Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(6):1186-1193.
- [22] David T, Strassel C, Eckly A. The platelet glycoprotein GPIb beta intracellular domain participates in von Willebrand factor induced-filopodia formation independently of the Ser 166 phosphorylation site[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(5):1077-1087.
- [23] Pawelczyk M, Baj Z, Chmielewski H, et al. The influence of hyperlipidemia on platelet activity markers in patients after ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(2): 131-137.
- [24] Yuan Z, Su Z, Miyoshi T, et al. Quantitative trait locus analysis of circulating adhesion molecules in hyperlipidemic apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Mol Genet Genomics*, 2008, 280(5): 375-383.
- [25] Buga GM, Navab M, Imaizumi S, et al. L-4F alters hyperlipidemic (but not healthy) mouse plasma to reduce platelet aggregation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2):283-289.
- [26] Assinger A, Schmid W, Eder S, et al. Oxidation by hypochlorite converts protective HDL into a potent platelet agonist[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(5): 778-784.
- [27] Daub K, Seizer P, Stellos K, et al. Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 146-156.
- (收稿:2010-11-29 修回:2011-01-25)
(本文编辑:朱 映)

~~~~~  
(上接第 140 页)

- [16] Gold MR, Linde C, Abraham WT, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure [J]. *Heart Rhythm*, 2010, Dec 23. [Epub ahead of print]
- [17] Kies P, Bax JJ, Molhoek SG, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on inducibility of ventricular tachyarrhythmias in cardiac arrest survivors with either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(9):1111-1114.
- [18] Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden cardiac death in heart failure? [J]. *Circ Res*, 2004, 95(8):754-763.
- [19] Berger T, Hanser F, Hintringer F, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization in patients with congestive heart failure [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16(6):611-617.
- [20] Huysduynen BHV, Swenne CA, Bax JJ, et al. Dispersion of repolarization in cardiac resynchronization therapy[J]. *Heart Rhythm*, 2005, 2(12):1286-1293.
- [21] Alonso C, Ritter P, Leclercq C, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate variability in patients with chronic systolic heart failure and intraventricular conduction delay[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(9):1144-1147.
- [22] Sredniawa B, Lenarczyk R, Musialik-Lydka A, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32 (Suppl 1): S90-S93.
- [23] 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.
- (收稿:2011-01-25 修回:2011-03-24)  
(本文编辑:金谷英)