

心脏收缩力调节器治疗慢性心力衰竭的进展

何姗姗 郭雨龙 郭金锐 郭涛

【摘要】 心力衰竭是多种心血管疾病的最终结局,对于优化药物治疗后左室射血分数 25%~45% 且 QRS 时限 <130 ms 的症状性心力衰竭患者,可以考虑接受心脏收缩力调节器 (CCM) 治疗。CCM 已被证明可减少心力衰竭患者的住院率,改善患者症状、心功能和生活质量。该文介绍 CCM 的工作原理、作用机制及其在慢性心力衰竭中的应用。

【关键词】 心力衰竭;心脏收缩力调节器;非兴奋性刺激

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.002

心脏收缩力调节器 (CCM) 是治疗心力衰竭 (心衰) 的新器械,已被证实可增强心衰患者的心肌收缩力,改善心功能,逆转心肌重构。目前全球使用 CCM 的患者超过 6 000 例,我国第一台 CCM 于 2014 年 12 月在中国医学科学院阜外医院植入^[1]。

1 CCM 概念及工作原理

CCM 来自于美国 Impulse Dynamics 公司的 OPTIMIZER 系统,由 Shlomo Ben-Haim 教授发明,第一代 Optimizer 于 2001 年 1 月被批准上市,为 4 根导线设计,电池一次性持续使用时间为 6~8 个月。第二代 Optimizer II 采用 3 根导线植入。第三代 Optimizer III 于 2004 年 3 月被批准上市,电池可以无限充电^[2]。第四代 Optimizer IV 于 2013 年在欧洲首次使用,其尺寸缩小。2021 年,第五代 Optimizer Smart 被批准上市,Optimizer Smart 仅需要 2 根导线,且可用于心房颤动 (房颤) 患者。第六代超小型 CCM 和第七代兼有埋藏式心律转复除颤器 (ICD) 功能的 CCM 已进入上市前研究。兼有 ICD 功能的 CCM 将 ICD 和 CCM 组合到同一系统中,仅有 1 个脉冲发生器、1 根起搏导线和 1 根 ICD 导线,独特的双电池设计结合充电技术可使 CCM 的使用时间长达 20 年^[3]。

Optimizer Smart 系统通过 2 根导线调节心脏收缩力,其工作原理是在心肌绝对不应期发放双向强刺激 (电压 7.5 V,脉宽 5 ms,4 个脉冲共历时

20 ms),一过性增加跨膜钙离子 (Ca^{2+}) 内流,进而改善心肌收缩强度及效率,提高每搏输出量,改善血流动力学,纠正收缩性心衰,但不增加耗氧量^[2]。该系统由 3 个主要组件构成: Optimizer Smart 植入式脉冲发生器、程控器和充电器。脉冲发生器大小与 ICD 脉冲发生器相似,可通过体外程控仪进行参数设置,释放的能量是标准起搏信号的 50~100 倍;脉冲发生器电池是可充电的锂电池,每次充电 90 min (每周充电 1 次)。CCM 每次工作 1 h,每天工作 5~7 h,工作时间间隔至少 2.5 h。CCM 总时长 20 ms 的双相直流方波电刺激只在感知 QRS 波 30 ms 后的心肌绝对不应期发放 (见图 1),不会导致心律不齐。

2 作用机制

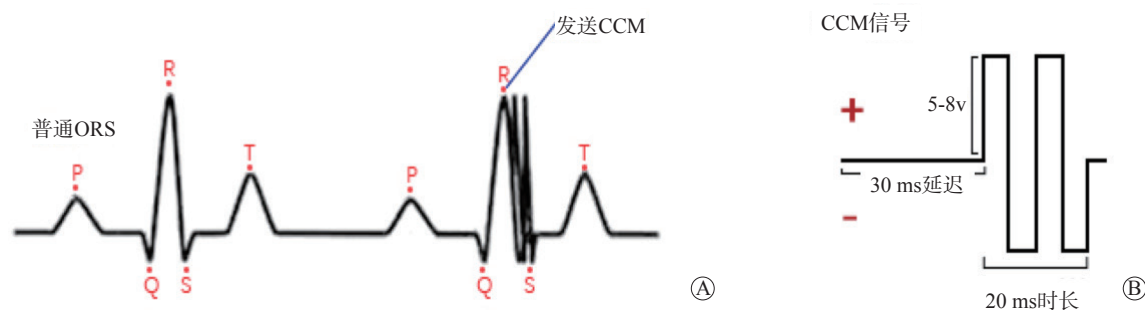
2.1 影响心肌细胞中的 Ca^{2+} 转运

CCM 导致细胞质 Ca^{2+} 瞬态幅度增加的机制为: (1) CCM 通过激活 ryanodine 受体 (RyR) 使 RyR 开放增加, RyR 的开放持续时间增加,但不会在舒张期耗尽肌浆网 (SR) 中的 Ca^{2+} 。RyR 通过与肌钙蛋白 C (TnC) 结合,刺激心肌收缩和 (或) 增加电导率^[4]。 (2) CCM 促使电压依赖性 L 型钙通道 (LTCC) 表达增加和 (或) 再激活,增加心肌细胞 Ca^{2+} 内流和 SR 中 Ca^{2+} 负荷,延长动作电位持续时间。 (3) CCM 通过肌膜 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换器 (NCX) 增加 Ca^{2+} 瞬态内流,双相 CCM 脉冲通过 NCX 使 Ca^{2+} 反向转运,增加 Ca^{2+} 内流,并导致 SR 的二次 Ca^{2+} 负载^[5]。 (4) CCM 增加受磷蛋白磷酸化钙 ATP 酶,使细胞内 Ca^{2+} 水平增高,增强心肌收缩力^[6]。见图 2。

基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目 (2020J0230)

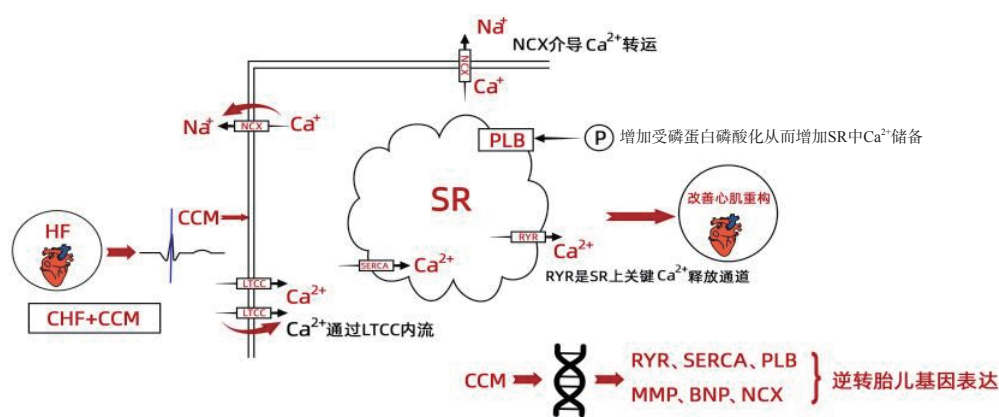
作者单位:650000 昆明,云南省阜外心血管病医院心律失常中心 心律失常二病区

通信作者:郭涛, E-mail: 1785875598@qq.com



注：A示CCM在心室肌绝对不应期发放；B示CCM在感知QRS波30 ms后的心室肌绝对不应期发放

图1 CCM工作方式



注：CHF为慢性心力衰竭；RyR为ryanodine受体；SERCA为心肌肌浆网钙ATP酶；PLB为受磷蛋白；MMP为基质金属蛋白酶；BNP为脑钠肽

图2 CCM影响心肌细胞钙离子转运的机制

2.2 改善心肌纤维化，逆转心脏重构

长期 CCM 治疗可减少心肌基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达，减轻心肌纤维化程度。Imai 等^[6] 给予慢性心衰犬 3 个月 CCM 治疗，发现 CCM 使刺激位点附近及远离刺激位点心肌组织中的纤维化比例降低，心肌细胞横截面积减小，提示长期 CCM 治疗可改善心肌重构。张飞飞等^[7] 通过升主动脉根部套扎法建立兔慢性心衰模型，观察 CCM 对慢性心衰兔心肌纤维化的影响，发现 CCM 可下调慢性心衰兔心肌组织中 MMP-2、MMP-9、基质金属蛋白酶抑制剂 -1 (TIMP-1)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达，降低心肌组织中胶原纤维沉积。

2.3 调节功能性蛋白表达，逆转胎儿基因型表达

CCM 可上调心衰患者心肌组织中微小 RNA (miRNA) -133 的表达水平^[8]，抑制心肌细胞肥大，Shan 等^[9] 研究表明，miRNA-133 可调节狗心房成纤维细胞中靶蛋白转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平，抑制心肌纤维化。CCM 可恢复 S100 钙结合蛋

白 A1 (S100A-1) 活性，增加其表达水平，调节心肌细胞 Ca^{2+} 转运^[10]，增强肌丝滑动收缩，减少细胞凋亡及抑制心肌重构。

在患有心衰的动物中长期使用 CCM，可使心肌胎儿基因表达反向重构为正常成人的基因表达。Butter 等^[11] 测试 CCM 信号在顺序打开、关闭各 3 个月后，对心衰患者心肌基因表达的影响，发现 CCM 治疗后患者 A 型和 B 型利钠肽、p38 丝裂原活化蛋白激酶及 p21 Ras 的表达均降低，而 α -肌球蛋白重链 (α -MHC)、心肌肌浆网钙 ATP 酶 2a (SERCA2a)、受磷蛋白和兰尼碱受体的表达均增加，提示 CCM 治疗可逆转心胎儿基因程序，并使肌浆网 Ca^{2+} 循环和牵张反应相关基因的表达正常化。

2.4 参与心脏功能的神经调节

CCM 能激活迷走神经和减少交感神经过度激活，调控自主神经平衡。目前有关 CCM 对交感神经系统的作用观点不一，有研究证实 CCM 治疗可

降低心脏交感神经活性^[12], 部分研究认为 CCM 作用机制与心脏交感神经末梢神经递质释放无关, CCM 可增强心肌组织 β_1 受体表达^[3,6]。已有研究证实 CCM 联合 β 受体阻滞剂治疗对心脏有益, CCM 可增强正性肌力, 但不激活交感神经^[13]。

2.5 减弱心肌自噬, 改善心肌代谢

慢性心衰患者心肌细胞自噬增强, 给予 CCM 干预后, 心肌组织 Beclin1 和微管相关蛋白轻链 3B (LC3B) 的蛋白表达水平明显下降, P62 蛋白表达水平升高, 通过磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路, 可减弱心肌细胞自噬, 改善心衰兔心肌舒缩功能^[14]。CCM 也可通过改善心肌线粒体功能改善心肌的能量供应^[15]。

3 CCM 临床应用指征

2021 年欧洲心衰指南中提到, CCM 适用于窦性心律、不适合心脏再同步化治疗 (QRS 波时限 <130 ms)、左室射血分数 (LVEF) 25%~45% 且优化药物治疗后仍有症状的纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 III 级和 (或) 18 岁以上心衰患者。目前 CCM 已发展至第五代, 较第四代最大的优势是无需植入心房导线, 也适用于持续性房颤患者^[16]。CCM 治疗不适用于: (1) 有传统起搏器适应证的患者; (2) 接受过机械瓣膜三尖瓣置换术的患者; (3) 没有合适的导线植入通路的患者。

4 CCM 治疗慢性心衰的循证医学证据

Pappone 等^[17] 率先在 1 项非盲观察性研究入选 13 例药物难治性心衰患者 (NYHA 心功能 III 级), 植入 CCM 32 周后, 发现 LVEF 由 $(23 \pm 7)\%$ 上升至 $(29 \pm 7)\%$, 而心律失常发生率无明显变化。FIX-HF-3 研究^[18] 是评估 CCM 临床疗效的观察性研究, 纳入 23 例药物难治性心衰患者 (LVEF $\leq 35\%$ 、NYHA 心功能 III 级), 植入 CCM 8 周后, CCM 组 LVEF、心功能分级、6 分钟步行试验 (6MWT) 及心衰明尼苏达评分 (MLHFQ) 均显著改善。

FIX-HF-4 研究^[19] 是 1 项随机、双盲双交叉研究, 纳入 168 例心衰患者 (LVEF $< 35\%$ 、NYHA 心功能 II~III 级), 第一组 ($n=80$) 先打开 CCM 治疗 3 个月, 后关闭 3 个月, 第二组 ($n=84$) 先关闭 CCM 3 个月, 后打开 3 个月。前 3 个月 2 组峰值摄氧量增加, MLHFQ 改善 ($P=0.03$)。第二组因 3 个月后转为 CCM 治疗, 患者所有参数继续改善,

第一组因停用 CCM 治疗, 患者所有参数反而恶化。2 组在打开和关闭 CCM 期间不良事件发生率无明显差异, 表明接受 CCM 治疗是安全的, 2 组患者在 CCM 积极治疗 3 个月期间, 患者的运动耐量和生活质量显著改善。

FIX-HF-5 研究^[20] 是在美国 50 个中心进行的前瞻性、随机、平行对照试验, 纳入 428 例优化药物治疗 (OMT) 后 NYHA 心功能仍为 III~IV 级、LVEF $\leq 35\%$ 的患者, 患者分为 OMT+CCM 组 ($n=215$) 和单独 OMT 组 ($n=213$)。随访 12 个月后, 该研究研究达到安全终点。之后, 在近 1 年随访中, OMT 组 103 例患者出现不良事件 (52%), OMT+CCM 组 112 例患者出现不良事件 (48%), 提示与单独使用药物相比, 联合 CCM 的非劣效性。与 OMT 组相比, OMT+CCM 组峰值摄氧量提高了 $0.65 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($P=0.024$), MLHFQ 降低 9.7 分 ($P<0.01$), 6MWT 及心功能均有显著改善, 2 组间无氧通气阈值的差异无统计学意义, 证实 CCM 在长期治疗中具有良好的安全性及有效性。此外, 在 CCM 组中, LVEF $\geq 25\%$ 的患者无氧通气阈值及 MLHFQ、NYHA 心功能分级指标较 LVEF $< 25\%$ 的患者有明显改善。

Giallauria 等^[21] 的 meta 分析纳入 3 项研究的 641 例患者, 结果提示 CCM 显著改善了峰值摄氧量、6MWT 及 MLHFQ。亚组分析提示, 峰值摄氧量在 60 岁以上患者和 LVEF 25%~45% 的患者中增加更显著。该研究表明 CCM 可有效提高心衰患者运动耐量和生活质量。

FIX-HF-5C 研究^[22] 是 1 项对 FIX-HF-5 研究的确证研究, 纳入 160 例 $25\% \leq \text{LVEF} \leq 45\%$ (NYHA 心功能 II~III 级) 的心衰患者, 随机分为 OMT 组 ($n=86$) 和 OMT+CCM 组 ($n=74$), 分别记录基线、第 12 周、第 24 周的峰值摄氧量 (主要终点), MLHFQ, NYHA 心功能分级和 6MWT, 结果显示 OMT+CCM 组的 MLHFQ、心功能分级和 6MWT 均明显优于 OMT 组 (P 均 < 0.001)。第 24 周时, OMT+CCM 组和 OMT 组心血管死亡和心衰住院的复合比例分别为 2.9% 和 10.8% ($P=0.048$)。该研究表明 CCM 是安全的, 可提高特定心衰患者的运动耐量和生活质量, 并降低其住院次数。FIX-HF-5 和 FIX-HF-5C 研究按照 LVEF 值将患者分为 LVEF $< 35\%$ 组 (OMT 组 $n=49$ 、OMT+CCM 组 $n=47$) 与 LVEF $\geq 35\%$ 组 (OMT 组 $n=$

145、OMT+CCM 组 $n=130$), 结果发现与 $LVEF < 35\%$ 组比较, $LVEF \geq 35\%$ 的心衰患者在 CCM 治疗后 MLHFQ、心功能分级、6MWT、峰值摄氧量均有显著改善, 表明 $LVEF \geq 35\%$ 的心衰患者接受 CCM 治疗的获益更大。

CCM-REG 研究^[23]旨在评估 CCM 对同一人群住院率和死亡率的长期影响。该研究纳入 140 例心衰患者 ($25\% \leq LVEF \leq 45\%$), 根据 LVEF 值再分为 $35\% \leq LVEF \leq 45\%$ 组 ($n=57$)、 $25\% \leq LVEF < 35\%$ 组 ($n=83$), 结果显示 2 组患者 2 年的心血管和心衰住院率较植入 CCM 前均明显降低 ($P < 0.001$), 且 MLHFQ 和 NYHA 心功能分级明显改善, 总体和 $25\% \leq LVEF < 35\%$ 组患者的 3 年总死亡率与西雅图心衰模型 (SHFM) 预测值相似且低于 $35\% \leq LVEF \leq 45\%$ 组的预测值。

Kuschyk 等^[24]的 1 项前瞻性注册研究纳入来自 51 个中心、503 例接受 CCM 治疗的患者, 根据 LVEF 值分 3 组 ($LVEF \leq 25\%$ 组、 $LVEF 26\% \sim 34\%$ 组和 $LVEF \geq 35\%$ 组), 又根据心律情况分为房颤组 (AF) 和窦性心律组 (NSR)。与基线相比, 24 个月的 CCM 治疗明显提高了患者的 NYHA 心功能分级、MLHFQ 和 LVEF (P 均 < 0.001), LVEF 在 $LVEF \leq 25\%$ 组改善最明显, 且与心房节律无关。整个队列的心血管住院率明显下降 ($P < 0.001$)。LVEF $26\% \sim 34\%$ 组和 $LVEF \geq 35\%$ 组 1 年和 3 年的估计生存率均显著优于明尼苏达心衰生活质量调查表 (MAGGIC) 预测的生存率。该研究提示 CCM 治疗可改善患者心功能和生活质量, 降低心衰住院率。

FIX-HF-5C2 研究^[16]纳入 60 例 $25\% \leq LVEF \leq 45\%$ (NYHA 心功能 III~IV 级) 且符合 CCM 治疗指征的患者, 其中房颤患者占 15%, 所有受试者均接受 Optimizer 2 根导线植入, 相对于先前 FIX-HF-5C 研究 (3 导联系统) 的受试者, 2 项研究导线的 CCM 信号传导差异无统计学意义。与植入 3 根导线的患者相比, 植入 2 根导线的患者峰值摄氧量在 24 周时提高了 $1.72 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 不良事件发生率减少 (0 对 8%, $P=0.03$)。CCM 对房颤患者与对窦性心律患者有相似的疗效和安全性。

5 小结

CCM 尚需解决的问题: (1) CCM 适应人群。对于心肌坏死面积大、纤维化严重、二尖瓣反流

重、射血分数显著降低的患者, 单纯应用 CCM 效果可能不佳。(2) 最佳导线植入位置和距离、最佳 CCM 信号大小和激动时程。(3) CCM 与 ICD 等其他心血管植入型电子器械联合应用时的导线数量。植入导线增多会增加三尖瓣反流, 但目前尚缺少 CCM 与 ICD、心脏同再同步化治疗等联合应用的研究。(4) CCM 远期疗效。目前缺少有关 CCM 的大规模随机对照研究, CCM 远期疗效尚不可知。

心衰有较高的发病率和患病率, 预后较差, 对于优化药物治疗后仍然有症状的心衰患者, 可以考虑给予 CCM 治疗。CCM 已被证明在减少心衰住院, 改善症状、运动耐力和生活质量等方面是安全有效的, 有望成为传统疗法的重要补充。

参 考 文 献

- [1] Kuck KH, Ujeyl A, Vogler J, et al. Cardiac contractility modulation[J]. Herz, 2021, 46(6):533-540.
- [2] 安春生, 严激. 心脏收缩调节器治疗顽固性心力衰竭[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2009, 23(4):286-289.
- [3] Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy and cardiac contractility modulation in patients with advanced heart failure: How to select the right candidate?[J]. Heart Fail Clin, 2021, 17(4):599-606.
- [4] Bruckhorst 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 张飞飞, 党懿, 齐晓勇, 等. 心脏收缩力调节对慢性心力衰竭兔心肌重构的影响[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(4):384-389.
- [8] Ning B, Qi XY, Li YX, et al. Biventricular pacing cardiac contractility modulation improves cardiac contractile function via upregulating SERCA2 and miR-133 in a rabbit model of congestive heart failure[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(5):1389-1399.
- [9] Shan HL, Zhang Y, Lu YJ, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines[J]. Cardiovasc Res, 2009, 83(3):465-472.
- [10] Gupta RC, Mishra S, Rastogi S, et al. Ca^{2+} -binding proteins in dogs with heart failure: effects of cardiac contractility modulation electrical signals[J]. Clin Transl Sci, 2009, 2(3):211-215.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Patel PA, Nadarajah R, Ali N, et al. Cardiac contractility modulation for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(2):217-226.
- [14] 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.
- [15] Roubertie F, Eschalier 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.
- [16] 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.
- [17] Pappone C, Rosanio S, Burkhardt D, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(12):1307-1313.
- [18] Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure[J]. Eur Heart J, 2004, 25(8):650-655.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, et al. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Cardiol, 2014, 175(2):352-357.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.

(收稿:2022-11-13 修回:2023-06-15)

(本文编辑:胡晓静)