

动态优化 AV/VV 间期心脏再同步化 治疗慢性心力衰竭的中远期疗效

杨立波, 张辉, 贾绍斌, 张华, 沙勇

(宁夏医科大学总医院心脏中心内科, 宁夏回族自治区银川市 750004)

[关键词] 心脏再同步化治疗; AV/VV 间期优化; 脑钠肽; 慢性心力衰竭

[摘要] **目的** 观察动态优化 AV/VV 间期心脏再同步化治疗(CRT)慢性心力衰竭的中远期疗效。**方法** 19 例心衰晚期患者接受 CRT 治疗, 分别于植入前、植入术后 1 周、3、6 及 12 个月在心脏彩超指导下优化 AV/VV 间期治疗, 同时观察心腔结构、二尖瓣返流、主动脉瓣射血速度时间积分(AVTI)、心电图以及测定血浆脑钠肽(BNP)水平, 评价其血流动力学改变。**结果** 动态优化下最佳优化 AV 间期 120~180 ms (158.33 ± 19.46 ms) 之间和 VV 间期 4~28 ms (15.83 ± 7.12 ms) 之间临床症状改善, 6 分钟步行距离由 255.71 ± 21.58 m 增加至 397.37 ± 11.35 m ($P=0.001$), QRS 时限由 138.79 ± 16.06 ms 降至 105.53 ± 8.80 ms ($P<0.05$)。植入后左心室舒张期末内径(LVEDD)较植入前明显缩小(73.53 ± 9.41 mm 比 54.11 ± 3.41 ; $P<0.05$), 左心室射血分数(LVEF)较植入前明显提高($31\% \pm 3\%$ 比 $58\% \pm 6\%$; $P<0.01$); AVTI 由 14.69 ± 1.48 优化后增加至 20.52 ± 1.18 ($P<0.05$), 血浆 BNP 水平由植入前的 1069.02 ± 501.85 ng/L 降至 81.26 ± 31.51 ng/L ($P<0.05$)。**结论** 动态优化 AV/VV 间期可以改善患者的血流动力学, 提高 CRT 对慢性心力衰竭患者中远期疗效。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Mid- and Long-Term Clinical Effect of Cardiac Resynchronization Therapy Optimized by AV/VV Delay Dynamically for Patients with Congestive Heart Failure

YANG Li-Bo, ZHANG Hui, JIA Shao-Bin, ZHANG Hua, and SHA Yong

(Department of Cardiology, Heart Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

[KEY WORDS] Cardiac Resynchronization Therapy; Optimized AV/VV; Brain Natriuretic Peptide; Congestive Heart Failure

[ABSTRACT] **Aim** To observe the mid-term and long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy (CRT) optimized by AV/VV delay for patients with congestive heart failure (CHF). **Methods** Nineteen patients with refractory heart failure received CRT device implantation. Pacing parameters were detected, and AV/VV interval was optimized according to the guidance of echocardiography during follow-up period. The effect of CRT was evaluated in terms of echocardiography, tissue Doppler, ECG and brain natriuretic peptide (BNP) during follow-up period. **Results** The best optimized AV delay was between 120 ms and 180 ms (158.33 ± 19.46 ms), the best optimized VV delay was between 4 ms and 28 ms (15.83 ± 7.12 ms), clinical symptoms were improved. 6 minutes walking distance was significantly increased (255.71 ± 21.58 m vs. 397.37 ± 11.35 m, $P<0.05$). The QRS interval was decreased (138.79 ± 16.06 ms vs. 105.53 ± 8.80 ms, $P<0.05$). Left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) after implantation was significantly reduced compared with pre-implantation (73.53 ± 9.41 mm vs. 54.11 ± 3.41 mm, $P<0.05$), left ventricular ejection fraction (LVEF) was increased ($31\% \pm 3\%$ vs. $58\% \pm 6\%$, $P<0.01$). Aortic velocity time integral of mitral regurgitation (AVTI) was increased (14.69 ± 1.48 vs. 20.52 ± 1.18 , $P<0.05$), plasma BNP level decreased (1069.02 ± 501.85 ng/L vs. 81.26 ± 31.51 ng/L, $P<0.05$). The intra-ventricular and inter-ventricular asynchrony indexes were significantly improved. **Conclusions** Dynamical optimization of AV/VV delay in CRT improved the hemodynamic of the patients with CHF and enhanced the mid-term and long-term effect of CRT.

[收稿日期] 2014-03-31

[作者简介] 杨立波, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事心脏介入治疗, E-mail 为 675107325@qq.com。张辉, 硕士研究生, 住院医师。通讯作者贾绍斌, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心脏介入治疗, E-mail 为 jsbxn@163.com。

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是指对已存在电机械活动失同步的衰竭心脏,通过心房和左右心室多部位组合同步起搏来纠正、恢复和改善心脏的同步性,提高心脏做功效率和射血功能的治疗方法^[1,2]。国内外多中心临床试验结果已表明 CRT 的安全性及有效性^[1,3],但临床仍然有 20% ~ 30% 慢性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者对 CRT 治疗无反应。目前认为左心室收缩不同步的评估、左心室电极位置欠佳、可能心肌瘢痕等影响因素之外,术后未进行有效的参数优化也是造成 CRT 效果不佳的主要原因。本研究就我院 21 例植入 CRT 患者在超声心动图及组织多普勒下优化房室(AV)/室室(VV)间期,观察患者血流动力学的改变及中远期疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

21 例患者符合下列临床标准(I 类适应证):①缺血或非缺血性心脏病;②最佳抗心力衰竭药物治疗下,心功能仍在Ⅲ级或不必卧床的稳定Ⅳ级患者;③窦性心律;④左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 35\%$;⑤左心室舒张期末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD) ≥ 55 mm;⑥QRS 时限 ≥ 120 ms,伴有心脏不同步。

1.2 起搏器的植入

采用左侧锁骨下静脉穿刺法,左心室电极导线放置前行冠状静脉逆行造影,根据术前组织多普勒显像显示的最晚激动部位和患者心脏静脉的走行选择靶静脉,在导引钢丝的引导下插入球囊导管到冠状静脉窦,将左心室电极导线植入到侧静脉或侧后静脉,右心房和右心室电极导线常规置于右心房前壁和右心室心尖部。植入术中测试左心室、右心室及右心房的阻抗、阈值、感知灵敏度。最后将右心房、右心室电极、左心室电极导线与脉冲发生器连接后植入左胸前皮下囊袋内,缝合切口。

1.3 临床指标随访

随访 19 例患者,分别于 CRT 术后 1 周、术后 3 月、6 月及 12 月进行 AV/VV 间期的优化,优化前后同时行超声心动图以及组织多普勒检查、12 导联心电图检查、6 分钟步行距离试验(6MHW)、血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平。超声参数:LVEDD、左心室收缩期末内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、双平面 Simpson's 法测量左心室收缩期末容积(left ventricular end systolic

volume, LVESV)、左室舒张期末容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)和 LVEF,并用二维图像测量 QRS 时限。且本研究定义:①房室同步的指标:E、A 峰分离良好,左心室充盈时间/心动周期 $> 40\%$,舒张末期或收缩早期二尖瓣返流改善,LVEF 增加。②室间同步的指标:室间机械延迟,左心室射血前时间(TQ-AV)与右心室射血前时间(TQ-PV)差值 < 40 ms。③室内同步的指标:M 型超声心动图显示室间隔和左心室后壁收缩时间差(SP-WMD) < 130 ms,组织多普勒显示室间隔和左心室侧壁基底段收缩达峰时间差 < 60 ms。另外 2 例患者植入 CRT 起搏器后 3 月因心衰恶化、室颤死亡。

1.4 临床优化程控方法

AV 间期的优化程控:超声指导下进行 AV 间期优化主要利用二维超声多普勒,同时使用 STJUDE Medical 3650 或 Medtronic 9790 程控仪,借助心电图确立保证完全心室夺获的最大 AV 间期值,以该值为起点,每次缩短 10 ms,以 80 ms 为终点。在不同的 AV 间期下利用超声多普勒测试舒张期二尖瓣返流面积、左心室充盈时间、左心室充盈时间与 RR 间期的比值、LVEF 及主动脉瓣射血速度时间积分(aortic velocity time integral, AVTI),本研究将可以产生最小二尖瓣返流面积、左心室充盈时间与 RR 间期的比值越大、左心室充盈时间越长和最大 AVTI 值的 AV 间期定义为最佳优化的 AV 间期。VV 间期的优化程控:首先测试 LV 阈值,保证双心室同步起搏,以 0 ms 为起点, CRT 起搏器以每次 ± 4 ms,以 ± 28 ms 为终点,而 CRTD 起搏器以 ± 5 ms,以 ± 30 ms 为终点,每改变一次参数 3 min 后需要采集的超声指标为:①主动脉射血前间期(aortic pre-ejection interval, APEI)、肺动脉射血前间期(pulmonary pre-ejection interval, PPER)及其差值;②间隔对后壁的运动延迟时间差(septal-to-posterior wall motion delay, SPWMD);③ AVTI。本研究将最小 APEI 与 PPER 的差值和 SPWMD 值及最大 AVTI 值的 VV 间期定义为最佳优化的 VV 间期。

1.5 统计学方法

变量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分数表示。植入前后各参数比较用配对 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验。不同 AV/VV 间期优化阶段各参数的比较采用重复测量资料方差分析的多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

21 例难治性心力衰竭患者成功接受了 CRT 治

疗,均给予充分的正规化药物治疗包括β受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂。植入前,心功能Ⅲ级4例,心功能Ⅳ级17例;超声心动图及组织多普勒检查21例患者均存在左、右心室间及左心室内收缩不同步(表1)。19例患者左心室电极导线放置于侧静脉,2例患者放置于侧后静脉(表2),21例患者均未发生电极脱位、穿孔、心脏压塞、冠状动脉夹层、膈肌刺激等并发症。19例患者随访11.5±0.7个月,19例患者随访期间无死亡及心衰住院发生。随访结果显示,在动态优化AV间期和VV间期,同一患者不同阶段

的最佳AV/VV间期数值不同,最佳优化AV间期在120~180 ms (158.33±19.46 ms)之间,最佳VV间期在4~28 ms (15.83±7.12 ms)之间,优化后患者临床症状改善,19例患者心功能明显提高,优化后双心室起搏后QRS时限较植入前缩短,6分钟步行距离明显增加,血浆BNP水平明显降低,超声心动图及组织多普勒检查显示室壁运动增加、二尖瓣返流减少,LVEF、LVEDD及心脏收缩同步性指标均较植入前明显改善(表3)。2例患者于植入3个月后死亡,其中1例患者因室速、室颤死亡,1例因持续房颤、心功能恶化死亡。

表 1. 临床资料

Table 1. Clinical data

编号	性别	年龄(岁)	心肌病类型	NYHA 分级	QRS(ms)	LVEF	LVEDD(mm)
1	男	52	扩张性心肌病	Ⅳ	125	34%	75
2	男	65	扩张性心肌病	Ⅳ	132	32%	86
3	男	64	缺血性心肌病	Ⅳ	188	26%	88
4	女	55	扩张性心肌病	Ⅳ	147	30%	82
5	女	57	扩张性心肌病	Ⅳ	128	33%	68
6	女	62	扩张性心肌病	Ⅳ	137	31%	68
7	女	58	扩张性心肌病	Ⅳ	135	30%	67
8	女	64	扩张性心肌病	Ⅳ	126	32%	63
9	男	38	扩张性心肌病	Ⅲ	130	29%	58
10	男	53	扩张性心肌病	Ⅳ	125	34%	73
11	男	60	扩张性心肌病	Ⅲ	127	35%	59
12	女	62	扩张性心肌病	Ⅳ	130	28%	66
13	男	47	缺血性心肌病	Ⅳ	133	29%	72
14	女	49	扩张性心肌病	Ⅲ	139	26%	76
15	女	59	扩张性心肌病	Ⅳ	150	30%	75
16	男	62	缺血性心肌病	Ⅳ	143	24%	69
17	男	47	扩张性心肌病	Ⅳ	160	29%	80
18	女	56	扩张性心肌病	Ⅳ	145	25%	87
19	女	32	扩张性心肌病	Ⅳ	139	35%	74
20	男	47	扩张性心肌病	Ⅲ	166	19%	102
21	女	75	扩张性心肌病	Ⅳ	154	21%	83

3 讨 论

本研究中21例难治性心力衰竭患者成功接受CRT治疗,2例患者死亡,随访19例患者优化前后:①血液动力学明显改善;②心功能明显改善;③房室、室间、室内同步性均改善;④反应心室重构指标改善。上述分析提示短期CRT治疗后患者心功能明显改善,血液动力学改善。

大量的循证医学证明了CRT治疗CHF的临床疗效,但仍有20%~30%患者改善不明显。目前国外一些临床试验^[4,5]得出超声指导下优化AV间期

和VV间期,可以提高CRT疗效,并发现80%患者需行A-V优化,且优化组70%患者心功能改善至少Ⅰ级,而同步起搏组仅为40%,两组相比差异有统计学意义,生活质量改善也是优化起搏组优于同步起搏组。结合本组研究,发现有2例患者对CRT无反应及优化的结果得出,术后AV/VV间期的优化是必要的。本组最佳VV间期在4~28 ms (15.83±7.12 ms)之间,无论是延长还是缩短该值,均可使心室收缩不同步增加。待VV间期固定,进行AV间期优化。理想的AV间期是使左心室达到完全充盈,搏出量最大,二尖瓣返流量最少的最短AV间

表 2. 起搏器植入信息

Table 2. Pacemaker implantation

编号	起搏器类型	左心室电极	植入部位	起搏阈值(mV)	阻抗(Ω)	感知(mV)
1	V-350CRTD	1056T	侧静脉	1.8	750	7.0
2	V-350CRTD	1056T	侧后静脉	1.5	680	10.0
3	V-350CRTD	1056T	侧静脉	2.0	590	9.0
4	5596CRT	1056T	侧静脉	1.4	890	8.5
5	5596CRT	1056T	侧静脉	1.1	730	7.5
6	sentry7304	4193	侧静脉	0.8	590	10.5
7	5596CRT	1056T	侧静脉	1.2	880	9.4
8	V-350CRTD	1056T	侧静脉	2.5	650	8.8
9	InSyncIII8042	4193	侧静脉	1.9	800	10.2
10	5596CRT	1056T	侧静脉	1.0	670	8.0
11	V-350CRTD	1056T	侧静脉	1.1	550	9.5
12	5596CRT	1056T	侧静脉	2.8	630	10.1
13	sentry7298	4193	侧后静脉	1.5	910	6.5
14	5596CRT	1056T	侧静脉	2.1	780	5.8
15	InSyncIII8042	4193	侧静脉	1.6	860	6.0
16	5596CRT	1056T	侧静脉	1.3	540	8.5
17	5596CRT	1056T	侧静脉	1.8	580	9.0
18	5596CRT	1056T	侧静脉	1.6	690	11.0
19	5596CRT	1056T	侧静脉	0.9	730	9.0
20	sentry7304	4193	侧静脉	0.8	690	8.5
21	5596CRT	1056T	侧静脉	3.0	650	7.4

表 3. CRT 前后优化参数比较(*n* = 19)

Table 3. Comparison of optimization parameters before and after CRT(*n* = 19)

参数	术前	术后 1 周	优化 3 月	优化 6 月	优化 12 月
LVEF	31% ± 3%	34% ± 2% ^a	41% ± 7% ^{ab}	51% ± 8% ^{abc}	58% ± 6% ^{abcd}
LVEDD(mm)	73.53 ± 9.41	73.05 ± 9.69	63.00 ± 8.19 ^{ab}	56.63 ± 5.28 ^{abc}	54.11 ± 3.41 ^{abcd}
AVTI	14.69 ± 1.48	15.32 ± 1.54 ^a	17.14 ± 1.49 ^{ab}	18.69 ± 1.26 ^{abc}	20.52 ± 1.18 ^{abcd}
LVFT	450.66 ± 19.77	478.94 ± 14.74 ^a	505.50 ± 14.06 ^{ab}	527.85 ± 13.37 ^{abc}	548.06 ± 15.78 ^{abcd}
IVD(ms)	57.89 ± 12.40	51.42 ± 8.83 ^a	45.11 ± 6.62 ^{ab}	39.00 ± 2.31 ^{abc}	35.95 ± 2.59 ^{abcd}
SPWMD(ms)	154.74 ± 11.76	144.63 ± 9.9 ^a	128.84 ± 10.00 ^{ab}	115.63 ± 8.43 ^{abc}	106.63 ± 8.62 ^{abcd}
ΔTs 基底(ms)	111.68 ± 17.39	84.43 ± 13.66 ^a	54.02 ± 11.79 ^{ab}	40.88 ± 5.85 ^{abc}	32.58 ± 3.68 ^{abcd}
MR 分级	6.15 ± 1.53	5.30 ± 1.09 ^a	3.67 ± 0.84 ^{ab}	2.10 ± 0.41 ^{abc}	1.25 ± 0.24 ^{abcd}
BNP(ng/L)	1069.02 ± 501.85	1053.05 ± 492.29	385.97 ± 176.41 ^{ab}	97.25 ± 72.77 ^{abc}	81.26 ± 31.51 ^{abc}
6MWH(m)	255.71 ± 21.58	258.52 ± 19.54	329.76 ± 27.74 ^{ab}	377.52 ± 19.37 ^{abc}	397.37 ± 11.35 ^{abcd}
QRS(ms)	138.79 ± 16.06	127.84 ± 11.62 ^a	120.37 ± 9.92 ^{ab}	110.21 ± 8.96 ^{abc}	105.53 ± 8.80 ^{abcd}

a 为 *P* < 0.05, 与植入术前比较; b 为 *P* < 0.05, 与术后 1 周比较; c 为 *P* < 0.05, 与优化 3 月比较; d 为 *P* < 0.05, 与优化 6 月比较。

期,本研究最佳 AV 间期 120 ~ 180 ms (158.33 ± 19.46 ms)之间,无论是延长还是缩短该值,均会使血流动力学恶化。本研究 AV/VV 间期优化后即刻,左心室即刻血流动力学改变:LVEF 及 AVTI 值较优化前明显增加,二尖瓣返流较优化前明显减

少;室内同步性改善;SPWMD 以及右心室侧壁与左心室侧壁收缩达峰时间差较术前降低,与 Breithardt 等^[6]研究结果基本一致。

本组研究发现术前、术后 1 周、优化后 QRS 间期缩短,具有统计学意义,QRS 间期结合超声心动

图组织多普勒技术指标可以评价心脏收缩不同步指标,从而可以作为预测 CRT 疗效反应的价值, CARE-HF^[7]、MIRACLE^[8]等研究显示 QRS 波时限可仅作为筛选 CRT 患者的参考指标,不能完全根据治疗前 QRS 波时限选择适应人群,也不能根据术后 QRS 波是否缩短来判断 CRT 疗效。研究显示,超声心动图技术在一定程度上可以对心脏不同步运动的部位、范围、程度和类型进行评估,并指导左、右心室电极植入的部位,但因其可重复性较差,体表心电图 QRS 波时限预测心脏的不同步性尚有一定缺陷,最后得出临床上最好联合心电图与超声心动图技术对 CRT 患者进行评估,可以成为术后优化疗效的评判指标^[9-11]。本组研究进行优化 AV/VV 间期程控时发现,最佳 AV/VV 间期存在较大的个体差异,最佳优化 AV/VV 间期呈动态变化,同一患者不同阶段的 AV/VV 间期值不同,故优化应该包括时间位点的动态程控和个体空间状态的选择。

本组研究中 2 例患者无反应,1 例患者植入前频繁发生短阵室速,植入后仍发生短阵室速,起搏器中抗心动过速(ATP)治疗有效,给予长期口服胺碘酮治疗,室速发作次数明显减少,随访中发现甲状腺功能减退,胸部 X 线片显示肺间质化改变,肺淤血程度重,胺碘酮逐渐减量中,患者室速、室颤发作,起搏器中抗心动过速(ATP)治疗无效,起搏器给予 16J 的除颤治疗,且发作频繁,患者心功能恶化,术后 3 月猝死,此患者为缺血性心脏病,无反应原因可能与心肌坏死、大面积坏死瘢痕组织等电重构紊乱有关。另 1 例患者术后一个月时心功能有些改善,彩超下起搏器程控,血流动力学改善,射血分数及 AVTI 明显较术前改善。但是术后精神差,一直焦虑,术后 2 月心源性恶病质,营养状态不良,体重也明显下降、肌肉萎缩、且出现持续房颤,起搏器植入部位出现伤口外露,住院后重新植入起搏器于胸大肌下,并检测电极无脱位,进行 VV 间期优化及药物优化治疗,患者心功能改善仍不明显,于术后 3 月因心功能恶化死亡。患者治疗术前检查无房颤,且具有 CRT 植入的 I 类适应证,术后出现持续性房颤,药物控制不佳,行 VV 间期优化心功能改善不明显,也进一步说明出现房颤的患者 CRT 疗效不明确。出现房颤原因可能与心脏病、心衰有关。

CRT 治疗为心衰患者提供了新的治疗方法,多中心临床研究已证实 CRT 可以改善心衰伴心脏收缩不同步患者的症状,提高生活质量,逆转心室重构,改善心功能。同时心脏再同步治疗后的随访非常重要,调整 AV/VV 间期,测定 AVTI,使患者获得

左心室最大的每搏量及最佳的心室收缩功能,提高 CRT 疗效。

[参考文献]

- [1] Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group[J]. Circulation, 1999, 99 (23): 2 993-3 001.
- [2] Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash G, et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism[J]. Circulation, 2003, 107: 28-31.
- [3] Varma C. Pace for heart failure[J]. Lancet, 2001, 357: 1 277-283.
- [4] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 2 026-033.
- [5] Sawhney NS, Waggoner AD, Mobit KSC, et al. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy[J]. Heart Rhythm, 2004, 1 (5): 562-567.
- [6] Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal IE, et al. Acute effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure[J]. Am Coll Cardiol, 2003, 41: 765-770.
- [7] Molhoek SG, Bax JJ, Boersma E, et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure[J]. Failure Pacing Clin Electrophysiol, 2004, 27: 308-313.
- [8] Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular desynchronization predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy[J]. Am Coll Cardiol, 2004, 44: 1 834-840.
- [9] Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular desynchrony are common in heart failure patients regardless of QRS duration[J]. Eur Heart J, 2004, 25: 571-578.
- [10] 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: 544-549.
- [11] Haghjoo J. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations[J]. PACE, 2007, 30 (5): 616-622.

(此文编辑 文玉珊)