

文章编号: 1671-7104(2023)02-0185-05

射血分数降低型心力衰竭治疗的新器械和新技术

【作者】 凡雪静¹, 何强¹, 冯世华¹, 王敬萍²

1 山西医科大学 研究生院, 太原市, 030000

2 山西省心血管病医院 心血管内科, 太原市, 030000

【摘要】 心力衰竭是多种心脏疾病的终末阶段, 其中以射血分数降低型心力衰竭患者居多。药物治疗对此类患者的疗效仍有较大局限性。而心脏移植因价格昂贵、供体有限、术后排异等问题在临床尚无法广泛展开。近年来器械治疗的发展为此类心衰患者的治疗带来转机。该文主要通过介绍2种用于治疗HFrEF患者的新型植入式装置, 心脏收缩力调节器和压力反射激活疗法的原理、设计、临床试验结果和最新进展, 探讨其研究方向与挑战。

【关键词】 射血分数降低型心力衰竭; 器械治疗; 新器械; 新技术

【中图分类号】 R197.39; TH77

【文献标志码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2023.02.013

New Technologies and Devices of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

【Writers】 FAN Xuejing¹, HE Qiang¹, FENG Shihua¹, WANG Jingping²

1 Graduate School, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030000

2 Cardiovascular Medicine Department, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan, 030000

【Abstract】 Heart failure is the terminal stage of many heart diseases, most of which are patients with reduced ejection fraction. The efficacy of drug therapy for these patients is still limited. However, heart transplantation has not been widely carried out in clinic due to its high price, limited donors and postoperative rejection. In recent years, the development of instrumentation therapy has brought about a breakthrough in the treatment of such patients with heart failure. In this review, we introduce the principle, design, clinical trial results and recent progress of two new implantable devices for the treatment of HFrEF patients, cardiac contractility modulation (CCM) and baroreflex activation therapy (BAT), and discuss their research directions and challenges.

【Key words】 heart failure with reduced ejection fraction, devices therapy, new device, new technology

0 引言

心力衰竭(简称心衰)是多种心脏疾病进展恶化的终末期, 病死率高, 预后差, 是全球性的心血管挑战^[1]。全世界超过6 400万人患有心衰, 而我国2021年的心衰患者约1 370万。根据2020年质控分析数据, 心衰患者以射血分数降低型居多^[2]。目前已将ARNi和SGLT2i加入心力衰竭的标准药物治疗中^[3]。但众多临床研究表明, 射血分数降低的心力衰竭(reduced ejection fraction heart failure, HFrEF)仍然是导致死亡、再住院和高额医疗费用的主要原因。此外, 心脏移植因价格昂贵、供体有限、术后排异等问题在临床尚无法广泛展开。

近年来器械治疗的发展, 为心衰的治疗带来

转机。越来越多的临床试验研究证实了器械治疗可以改善患者心衰症状、提高生活质量、延长生存期。目前主要应用于临床实践中的是预防心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的植入式心脏除颤器(implantable cardioverter-defibrillator, ICD)和提供心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)的设备^[4]。ICD可以提高接受最佳药物治疗(optimal medication treatment, OMT)HFrEF患者的存活率^[5], CRT可以改善患者症状、减少住院和提供生存优势的特点^[6]。机械辅助循环装置(mechanical circulatory support, MCS)也已经应用于高危经皮冠状动脉介入治疗、心源性休克和心脏骤停^[7]。近年来新设备发展迅速, 如心脏收缩力调节器(cardiac contractility modulation, CCM)、压力感受器刺激或迷走神经刺激日趋成熟。中国医学科学院阜外医院于2014年12月30日

收稿日期: 2022-05-22

作者简价: 凡雪静, E-mail: 1076900847@qq.com

在国内首次成功植入CCM,为更多地开展心脏收缩力调节器的临床观察提供了基础^[8]。器械治疗为心衰患者带来了希望,而且心脏收缩力调节器(CCM)和压力反射激活疗法(baroreflex activation therapy, BAT)的临床效果显著且有较强的应用前景,本研究主要就HFrEF的器械治疗以及两种用于治疗HFrEF患者的新型植入式装置进行系统综述。

1 发展历程

20世纪初由于药物治疗的局限性,促进了降低型心衰器械治疗的发展。经过几十年的演变,当前已经形成几种成熟的设备治疗方案,如ICD、CRT、心室辅助循环装置(ventricular assist device, VAD)等。但是ICD价格昂贵且需定期更换;CRT只适用于部分宽QRS波形的心衰患者;MCS只能作为终末期心衰患者的抢救措施,均有一定的局限性。最早由Burkhoff提出在动物模型中发现CCM可引起急性正性肌力,后来的临床试验发现CCM可增强心衰患者心肌收缩力且能逆转心室重构。另外,自主神经调节疗法作为心衰患者的新疗法,最早一项试验发现通过刺激蝙蝠的颈动脉窦可以改善心脏自主神经紊乱,改善心衰症状。这两种新颖的器械疗法逐渐引起了人们的关注。随着疾病谱的不断演变,新的治疗技术和器械正不断涌现。

2 研究现状及未来趋势

近年来,心衰患者的器械治疗方法愈发多样。首先改善心脏结构的二尖瓣修复/置换器械,目前市场上主要是各种结构构型的二尖瓣修复/置换器械,如缘对缘、人工腱索、瓣环成型、各式构型的瓣膜置换等。目前雅培MitraClip已在全球规模化的应用。然后调节自主神经功能,例如103迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)的原理就是通过感受器感知心率变化,不断刺激迷走神经来对抗交感神经活性,降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性,促进血液循环中NO释放。当前应用VNS装置主要是CardioFit系统。虽然缺乏关于安全性及有效性的数据,但是开启了慢性心衰神经调节治疗的大门。最后改善心肌收缩力的CCM以及调节心衰患者自主神经紊乱的BAT以其独特的优势成为研究热点,未来也将不断完善器械设备的临床数据及临床使用经验。新设备的不断出现为HFrEF患者未来的治疗及管理带来了希望。本文就其中有较强应用前景的CCM和BAT展开叙述。

2.1 心脏收缩力调节器

2.1.1 原理

心脏收缩力调节器(CCM)是一种独特且创新的疗法,其通过在心室绝对不应期向右室间隔发送持续时间长的双相高压电信号^[9]。该非兴奋的电信号刺激可增强心肌细胞钙离子内流,导致心肌的结构和功能变化,包括分子变化、收缩能力增强和左心室容量减少,但它不会影响心脏节律或者动作电位分布^[10]。众所周知,慢性心衰表现为从成人基因表达序列转换为胎儿基因表达序列的逆向重构。而该电流在刺激不受QRS波时限的影响情况下,可形成有益的逆向重构来实现治疗目的^[11]。

2.1.2 设备

Optimizer系统是由Impulse Dynamics公司设计提供CCM疗法的设备,主要由脉冲发生器、一根心房导线和两根心室导线以及体外程控仪组成。植入胸部皮下的脉冲发生器由体外程控仪调控发放高能电刺激;置于右心耳(right atrial appendage, RAA)的心房导线用于感知信号发放合适时机;置入右室间隔两根心室导线用于高能刺激信号,两者一前一后放置且间隔至少2 cm^[12]。最初的OptimizerII系统有一个固定的电池,可以使用6~8个月。现已发展新的OptimizerIII、IV和Smart系统,允许患者每周通过经皮充电单元充电,可使用15年。且双相、双极信号的持续时间为22 ms,能量水平是标准起搏器脉冲(约5~8 V)的50~100倍。每天通常使用5~12 h不等,因为治疗时间减少可提高电池寿命,而且不会影响设备的安全性或临床有效性^[13]。

2.1.3 临床试验及应用

CCM在2001年开始对慢性心力衰竭人群进行临床观察。截至2017年底,已经有1 300多名患者参加了CCM效果的临床试验。FIX-CHF-4^[11]、FIX-HF-5^[14]、FIX-HF-5C^[10]等研究均证实了CCM疗法的安全性和有效性。CCM可改善EF<35%心衰患者的临床症状、心功能分级和生活质量,预防心衰患者再住院,特别是EF 25%~45%这一亚组的心衰患者。但是CCM对中度心力衰竭患者比重度心力衰竭患者的治疗更有效的机制尚不清楚。另外有研究指出CCM和CRT对VO₂的改善效果是一样的^[15]。KUSCHYK等^[16]分析随访81名患者CCM治疗的HFrEF,证实了CCM可改善患者的生活质量、运动能力、NYHA分级、EF值和NT-proBNP水平,而且死亡率比

MAGGIC评分估计的低。刘明等^[17]在对CCM术后长达6年随访的病例对照研究中指出LVEF 25%~40%的患者在CCM治疗后全因死亡率和再住院率显著降低。上述文献也提及了CCM治疗对HFrEF患者的远期疗效和生存情况。

2005年12月,CCM在欧洲获得欧洲统一标志正式上市。2019年FDA批准了由Optimizer Smart Device提供的CCM疗法,用于标准化药物治疗(guideline determined medication therapy, GDMT)、窦性心律、EF 25%~45%、不符合CRT条件心衰患者^[18]。目前CCM疗法在欧盟、中国、印度、澳大利亚和巴西被批准用于临床实践^[19]。

《欧洲心脏病学会心衰诊治指南》也明确指出对于LVEF 25%~45%,QRS持续时间<130 ms,尽管最大限度耐受GDMT,但NYHA功能Ⅲ~Ⅳ级的患者,可以考虑进行CCM治疗。

2.1.4 局限性

CCM的使用存在风险。首先,Optimizer系统的植入是有创操作,具有类似起搏器植入的潜在并发症,如感染、出血、心力衰竭恶化或装置导线移位或断裂。然后,随着两根导线穿过三尖瓣,在现有的除颤器导线存在的情况下(在接受Optimizer治疗的FIX-HF-5和FIX-HF-5C试验中,超过90%的患者合并ICD),三尖瓣关闭不全的问题也引起了关注。最后,在新的药物治疗心力衰竭的时代,CCM对心力衰竭的疗效无法单一评估,事实上,这些疗法的使用范围仍在发展中,其单一治疗作用尚未确定。

近年来,不断有新的学者提出新的研究结果。目前的CCM信号传递需感知P波,在房颤(atrial fibrillation, AF)的情况下,CCM信号通常抑制;但RÖGER等^[20]提出对于伴有永久性房颤的心力衰竭患者,采用序贯房室起搏的方法传递CCM信号是可行的。未来在采用新算法的设备中,不再需要感测心房的P波信号,CCM刺激现在可以提供给房颤患者。一项小型前瞻性随机试验显示,当脉冲信号通过一个或两个心室导联传递时,CCM的疗效和安全性相似,支持对未来模型中使用单一心室导联^[21]。我国学者研究发现对于QRS波群轻度延长的心衰患者,CCM表现出类似CRT植入后的LV逆重构反应,并指出在接受CCM治疗患者中,有必要进一步研究左室逆重构与长期临床结果的关系^[8]。

2.1.5 未来展望

未来,CCM有望扩展到LVEF>45%、房颤、CRT

植入无反应以及射血分数正常的慢性心衰患者中,还将兼并ICD的功能,为心衰患者带来更多治疗的便利。另外仍需对接受CCM治疗的不同心功能分类和不同病因的心衰患者进行大样本随访研究,以验证CCM的长期效果。图1所示为Optimizer三导联系统。

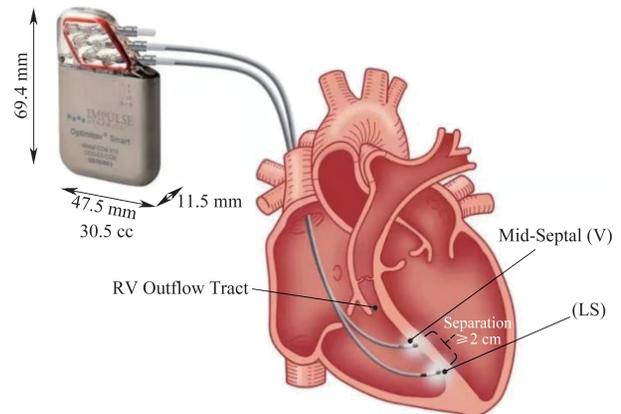


图1 Optimizer三导联系统
Fig.1 Optimizer three-lead system

2.2 压力反射激活疗法

2.2.1 原理

自主神经系统失衡是HFrEF的病因和进展的已知因素,其中交感神经张力增加和副交感神经张力降低起主要作用。压力反射激活疗法(baroreflex activation therapy, BAT)是一种针对这一病理机制的电疗法,其工作原理是通过植入脉冲发生器产生的电脉冲刺激颈动脉的压力感受器,激活副交感系统并抑制交感系统,从而舒张血管、降低心率,并通过改善肾功能减少体内液体滞留^[22]。多项研究表明,BAT在治疗顽固性高血压方面有效^[23]。在临床前心力衰竭的动物模型中,BAT改善了其存活率、左心室功能和神经体液激活,为人类研究BAT治疗提供了一条新的途径^[24]。

2.2.2 设备

BAROSTIM NEO是由CVRx公司开发提供BAT疗法的设备。该系统由一个脉冲发生器与颈动脉窦导联组成,通过在颈动脉窦上放置一个2 mm的电极,将该电极连接到植入皮下的脉冲发生器,并以8.7 mA的振幅、125 μ s的持续时间和40 Hz的频率刺激。在第一代设备中,2个指状电极必须包裹在两个颈动脉窦周围,这需要对颈动脉进行更精细的操作。现在该装置发展为植入右侧或左侧胸前区域的皮下,引线从一个2.5~5 cm的小皮肤切开隧道,固定在同侧的颈动脉分叉上。

2.2.3 临床应用

BAT的临床试验包括3个阶段：BAT-in-HF（Phase I）、HOPE4HF（Phase II）和BEAT-HF（Phase III）。HOPE4HF（Barostim Hope of Heart Failure Study）是一项II期随机试验，纳入146例EF<35%且心功能III级HFrEF患者，证实BAT的安全性，且可改善GDMT治疗的HFrEF（NYHA功能III级）患者的心功能、生活质量、活动耐量、N末端脑利钠肽前体，并可能减轻住院的负担^[25]。WEAVER等^[26]得出经BAT12个月治疗，与之前报道的6个月治疗疗效一致：对纽约心脏协会功能分级、生活质量、6 min大厅步行距离、血浆N末端前体和收缩压方面有显著且持续的有益治疗效果。而且，在HOPE4HF中，这些临床效果的改善在未接受CRT治疗的患者中最为明显^[27]。BEAT-HF是一项多中心、前瞻性、随机对照研究的III期临床研究。该研究排除接受CRT治疗的HFrEF患者，并随访6个月其他患者得出结论：BAT安全且能显著改善患者的生活质量、运动能力和NT-proBNP^[28]。一项关于该设备最大的临床研究证实BAT显著改善患者的6 min步行试验、MLWHFQ、NYHA心功能分级^[29]。

BAROSTIM NEO在2015年获得FDA的Breakthrough Device designation；该设备于2019年8月16日获得FDA批准，用于改善心脏再同步治疗中的心力衰竭症状^[30]。现在已经发展第二代产品BAROSTIM NEO（见图2）。2021年6月10日，CVRx公司宣布进行了首例超声植入BAROSTIM NEO装置的临床手术。该手术通过微创技术和超声成像引导，在目标颈动脉压力感受器附近放置小刺激导线，从而简化植入程序，以此治疗心力衰竭（heart failure, HF）。但BAT仍存在不足，首先，若患者同时有颈动脉疾病时，器械治疗的选择将会有限制。然后随着心衰器械植入的增加，必须考虑器械之间的相互作用，尽管BAT不会干扰CRT或ICD，但会影响皮下ICD或左心室辅助装置^[27]。最后，BAT术后可能有并发症，最近一项研究描述了BAT植入后出现Twiddler综合征的少见现象^[31]。



图2 第二代BAROSTIM NEO组成部分：刺激器与IPG
Fig.2 Second generation BAROSTIM NEO components: stimulator and IPG

2.2.4 局限性

近年来，最新研究认为接受GDMT治疗的HFrEF（LVEF<35%且NYHA功能分级为II~III级）患者可考虑使用BAT治疗。另外，DELL'ORO等^[32]的研究表明，在射血分数降低的心力衰竭中，BAT不仅可以改善血流动力学和临床症状，而且还可以发挥深远的交感神经抑制作用，几乎可以完全恢复交感神经功能的生理水平。一个有趣的发现是在BEAT-HF组女性的基线生活质量比男性差，但BAT组在6 min步行试验、生活质量和NYHA功能分级方面均表现出类似的疗效。

2.2.5 未来发展

未来，BAT由于其作用机制的优越性会应用于更多心脑血管疾病的治疗，如充血性心力衰竭和心绞痛。此外，目前脉冲的参数都是根据经验设置的，而我们需要设计出更好的设备以适应血压和心率的昼夜节律的变化，形成一个封闭的负反馈调节环路。

3 结论

最近，几种基于设备的治疗方法已被批准用于心力衰竭的治疗，并日益成为治疗不同表型心力衰竭不可或缺的组成部分。CCM和BAT为HFrEF患者提供了治疗新策略，但是缺乏疗效评估的死亡率数据。设备不会取代药物治疗，而是对药物治疗的补充。未来需通过临床研究探索出器械治疗良好疗效的预测因素，便于指导临床实践治疗。

参考文献

- [1] BAMAN J R, AHMADA F S. Heart failure[J]. JAMA, 2020, 324(10): 1015.
- [2] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组, 张健, 张宇辉. 2020中国心力衰竭医疗质量控制报告[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 221-238.
- [3] SEFEROVIC P M, PONIKOWSKI P, ANKER S D, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1169-1186.
- [4] HUSSEIN A A, WILKOFF B L. Cardiac implantable electronic device therapy in heart failure[J]. Circ Res, 2019, 124(11): 1584-1597.
- [5] BARDY G H, LEE K L, MARK D B, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure[J]. N Engl J Med, 2005, 352(3): 225-237.
- [6] MOSS A J, HALL W J, CANNOM D S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events[J]. N Engl J Med, 2009, 361(14): 1329-1338.

- [7] VIEIRA J L, VENTURA H O, MEHRA M R. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(5): 630-639.
- [8] WEI H, FAN X H, SU Y G, et al. The efficacy and safety of cardiac contractility modulation in patients with nonischemic cardiomyopathy: chinese experience[J]. *Int J Heart Rhythm*, 2017, 2: 29-33.
- [9] ABI-SAMRA F, GUTTERMAN D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(6): 645-660.
- [10] ABRAHAM W T, KUCK K H, GOLDSMITH R L, 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.
- [11] BOGGREFE M M, LAWOT 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.
- [12] KUSCHYK J, KLOPPE A, SCHMIDT-SCHWEDA S, et al. Cardiac contractility modulation: a technical guide for device implantation[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2017, 18(1): 1-13.
- [13] KLOPPE A, MIJIC D, SCHIEDAT F, et al. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients: a preliminary report[J]. *Cardiol J*, 2016, 23(1): 114-119.
- [14] 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.
- [15] BORGGREFE M, BURKHOFF D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(7): 703-712.
- [16] KUSCHYK J, ROEGER S, SCHNEIDER R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183: 76-81.
- [17] LIU M, FANG F, LUO X X, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: a case-control study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206: 122-126.
- [18] RAO I V, BURKHOFF D. Cardiac contractility modulation for the treatment of moderate to severe HF[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18(1): 15-21.
- [19] 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.
- [20] RÖGER S, SCHNIDER R, RUDIC B, et al. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2014, 16(8): 1205-1209.
- [21] RÖGER S, SAID S, KLOPPE A, et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1): 326-332.
- [22] CENTRUM H H, ANGIOLOGIE K F, HANNOVER M H, et al. Baroreceptor activation therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Kardiologie*, 2020, 14: 551-560.
- [23] BISOGNANO J D, BAKRIS G, NADIM M K, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(7): 765-773.
- [24] SABBAH H N, GUPTA R C, IMAI M, et al. Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(1): 65-70.
- [25] ABRAHAM W T, ZILE M R, WEAVER F A, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(6): 487-496.
- [26] WEAVER F A, ABRAHAM W T, LITTLE W C, et al. Surgical experience and long-term results of baroreflex activation therapy for heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 28(2): 320-328.
- [27] ZILE M R, ABRAHAM W T, WEAVER F A, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(10): 1066-1074.
- [28] ZILE M R, LINDENFELD J, WEAVER F A, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(1): 1-13.
- [29] FUDIM M, ABRAHAM W T, VON BARDELEBEN R S, et al. Device therapy in chronic heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(9): 931-956.
- [30] U.S. Food, Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) for BAROSTIM NEO System Carotid Sinus Stimulator[EB/OL]. (2019-08-16)[2022-05-21]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180050b.pdf.
- [31] DALOS D, KHAZEN C, SCHUKRO C, et al. Twiddler's syndrome after implantation of baroreflex activation therapy: a case report[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2021, 5(5): ytab126.
- [32] DELL'ORO R, GRONDA E, SERAVALLE G, et al. Restoration of normal sympathetic neural function in heart failure following baroreflex activation therapy: final 43-month study report[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(12): 2532-2536.