

文章编号 1006-8147(2016)06-0547-04

综述

## 由 Block-HF 临床试验看心室同步化治疗的进展

刘莲莲 综述,李广平 审校

(天津市心血管病离子与分子机能重点实验室,天津医科大学第二医院心脏科,天津心脏病学研究所,天津300211)

**关键词** 心脏再同步化治疗;右室起搏;QRS波群

**中图分类号** R541.6

**文献标志码** A

尽管心力衰竭的药物治疗不断发展,但其发病率和死亡率仍然很高,仍是60岁以上老年人最主要的死亡原因之一。近十几年来,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)得到较广的应用, CRT在治疗左束支阻滞的宽QRS波的心力衰竭患者中发挥了有益作用。心室失同步主要发生在QRS波增宽,特别是左束支阻滞的患者,但部分窄QRS波的患者也可能存在失同步。心室失同步使心脏失去同向收缩,室间隔收缩提前,左室游离壁收缩延迟,舒张期充盈时间缩短,左室舒张末压力升高,射血分数(LVEF)下降,心输出量减少。本文结合CRT的进展和Block-HF试验,对CRT的应用做一综述。

### 1 CRT的定义与适应征

CRT是通过双心室起搏的方式治疗心室收缩不同步的心力衰竭患者。重度心衰患者多存在心室收缩的不同步, CRT在传统的双腔起搏(右心房和右心室)让心房心室按顺序起搏的基础上增加了左室起搏。收缩性功能不全的心力衰竭患者中,宽QRS的患者多存在室内或室内传导障碍,心室收缩时,出现室内或室间失同步。进行性的左室扩大和收缩力下降使二尖瓣环扩张,造成二尖瓣返流。二尖瓣乳头肌和周围心肌收缩失同步又加重二尖瓣返流。左室起搏电极经右房的冠状静脉窦开口,进入冠状静脉左室后壁或侧壁支起搏左室,同时起搏右心室,通过多部位起搏恢复心室同步收缩,减少二尖瓣返流。对于心衰伴心室失同步的患者,这种治疗可以改善患者的心脏功能,提高运动耐量以及生活质量,同时显示出逆转左室重构的作用<sup>[1]</sup>。既往临床研究结果已证实, CRT不仅能有效改善心衰患者的心功能,逆转左心室重塑,还可显著降低其再住院率及病死率<sup>[2-3]</sup>。虽然CRT可能会降低心衰患者的死亡率,但是不影响心脏性猝死<sup>[4]</sup>。而CRT-D可

能通过防止心脏性猝死而降低总死亡率<sup>[5]</sup>。根据国内外循证医学的新证据及近几年发表的最新研究,再结合国内的临床实践经验制定了2014年中国心力衰竭诊断及治疗指南<sup>[6]</sup>, 2014年的CRT指南中,心功能条件放宽,由NYHA分级III~IV级扩展到NYHA II级,左心室射血分数 $\leq 35\%$ 。但对QRS宽度及形态有更严格的限制,强调左束支阻滞图形与QRS时限。要求在选取CRT治疗决策前,严格遵守指南有3~6个月的标准最优药物治疗,如果心功能仍无显著性改善可考虑CRT治疗。

### 2 CRT起搏与传统右室起搏的比较

心脏起搏是治疗高度房室传导阻滞以及有症状的房室传导阻滞的主要措施,其主要目的是恢复心脏的兴奋性,控制起搏节律。右室起搏在治疗房室传导阻滞心力衰竭患者时恢复了其心室收缩功能,但最近的研究发现右室起搏会加重房室传导阻滞伴左室收缩功能不全患者的心衰进程。DAVID试验<sup>[7]</sup>第一次清楚地表明了慢性右心室起搏的不利影响,其包括加重左心室功能不全、增加心脏衰竭住院率及死亡率。右心室起搏恢复了房室传导阻滞患者足够的心率,但高比例的右心室尖起搏可促进左室收缩功能障碍<sup>[8]</sup>。双心室起搏可以降低房室传导阻滞及收缩功能不全患者的死亡率、住院率并可逆转左心室重构<sup>[9]</sup>。

COMPANION研究<sup>[10]</sup>入选1520例NYHA III或IV级的心衰患者,入选前12个月内至少因心力衰竭住院治疗1次。这些患者心电图的QRS波时限 $> 120\text{ ms}$ , LVEF $\leq 35\%$ ,并且根据病情已经接受了最优化的药物治疗。该研究排除了符合植入起搏器或者ICD适应征的患者。入组患者随机分为:药物治疗组、药物+CRT组和药物+CRT-D组。以全因死亡率或任何原因的首次住院为复合一级终点,当患者符合上述两项标准之一时,即达到复合终点。该研究发现, CRT和CRT-D都能使患者达到复合终点的风险降低20%。此外,与单独药物治疗相比, CRT降

低全因死亡率 24% ( $P=0.059$ ), CRT-D 降低全因死亡率 36% ( $P=0.003$ )。

COMPANION 研究是较大规模的 CRT 研究,其研究结果表明 CRT 和 CRT-D 都可以降低多数有症状心衰患者的发病率和病死率。然而,由于该研究采用了 CRT 和 CRT-D,因此很难区分其降低死亡率的效益应归功于 CRT 还是除颤功能,抑或是二者联合作用。但是,COMPANION 研究结果进一步分析显示,CRT 和 CRT-D 对一级终点的作用相近,除颤功能并未扮演重要角色。单独分析死亡率时,CRT-D 的效果优于 CRT。CRT 降低死亡率 24%,两者之间没有显著性差异 ( $P=0.059$ )。

### 3 BLOCK-HF 试验及其启示

BLOCK-HF<sup>[11]</sup>的一项前瞻性、多中心、随机、双盲、对照临床试验共入选了 1 636 名需要起搏治疗的房室传导阻滞、左室功能不全 ( $LVEF \leq 50\%$ )、轻至中度心衰 (NYHA 心功能 I~III 级) 患者,来自世界 150 个中心。关于 BLOCK-HF 试验,其在心脏再同步化治疗方面做的临床研究给我们带来了许多循证医学时代关于 CRT 的理念,对指导 CRT 的发展做了很大的贡献。该试验将需要永久起搏治疗并且成功植入 CRT (有或者无 ICD 装置) 的房室传导阻滞伴左室功能不全患者随机分配到双室起搏组或右室起搏组,平均至少随访 6 个月,比较双室起搏治疗与右室起搏治疗临床终点事件的差异。该试验的一级终点事件包括全因死亡、心力衰竭相关的紧急处理及左室收缩末容积指数 (LVESVI) 增加  $\geq 15\%$ 。成功植入双室起搏器或者右室起搏器患者继续接受最初的最佳药物治疗。BLOCK-HF 的结果显示双室起搏在治疗房室传导阻滞、左室功能不全 ( $LVEF \leq 50\%$ )、轻至中度心衰 (NYHA 心功能 I~III 级) 患者优于右室起搏。

发表在 2013 年 4 月刊的《新英格兰》杂志<sup>[12]</sup>的一篇文章,介绍了 BLOCK-HF 另一项大规模的临床试验,其目的是比较在 CRT 中,双室起搏治疗与右室起搏治疗的利弊、预后及临床意义。共计有房室传导阻滞、NYHA I~III 级、 $LVEF \leq 50\%$  的 918 名患者入选,经筛选共有 227 名病人被剔除,691 名患者进入了这项平均随访期为 37 个月的随机、对照试验。349 名患者分入双室起搏治疗组,安装了双室起搏器;342 名病人分入右室起搏治疗组,如果患者有 ICD 的适应征,同时给予安装 ICD 治疗。一级观察终点包括任何原因的死亡、需要静脉治疗的紧急处理随访及 LVSEVI 增加  $\geq 15\%$ ; 二级观察终点包括综合各种原因导致的死亡及因心衰而需

抢救治疗或入院治疗。结果表明,一级观察终点的发生率,双心室起搏治疗组为 160/349 (45.8%),而右室起搏治疗组为 190/342 (55.6%,  $P<0.05$ ),而植入 ICD 治疗亚组与起搏治疗组结果相似,无明显差异。研究提示在治疗房室传导阻滞、NYHA I~III 级、 $LVEF \leq 50\%$  患者时,双室起搏优于右室起搏。

但研究显示,在接受 CRT 治疗出现一级观察终点事件,LVSEVI 平均增加 35.3%; 二级观察终点结果与一级终点一致;在死亡率、住院率等方面,两组有显著的差异,双心室起搏治疗组明显优于右室起搏治疗组,但值得注意的是对于三度房室传导阻滞的患者并无明显改变。此外,轻中度心衰或左室收缩功能不全的病人预后较好,两组治疗后发现心脏射血分数改善不明显,提示左室起搏治疗的益处可能与 LVEF 并无密切的关系。在有房室传导阻滞的患者中,双室起搏治疗能帮助患者心脏收缩功能的留存。

2015 年发表的 BLOCK-HF 最近的一项临床试验<sup>[13]</sup>最终对 624 名 NYHA 分级 I~III 级、 $LVEF \leq 50\%$  的房室传导阻滞患者进行了评估。随机分为双心室起搏治疗组与右室起搏治疗组。利用超声等仪器分别在植入起搏器 30~60 d 后进行评价,并在第 6、12、18、24 个月分别再收集数据。主要的观测指标包括 LVEF、LVESVI、LVEDVI (左心室舒张末期容积指数)、LVEDD (左心室舒张末期内径)、LVmass (左心室重量)、IVMD (心室内机械延迟)、E/A 比值、CI (心指数)、MR (二尖瓣反流)。目前这些指标均是有力的评价心室功能的指标,也同样是 CRT 治疗预后的判断标准之一。

已经有很多研究证明接受双室起搏治疗的患者确良 LVESVI 会降低<sup>[14-16]</sup>。该试验研究亦显示双室起搏与右室起搏在 LVESVI 和 LVEDVI 指标上有统计学意义。在随访期间双室起搏治疗组患者的 LVESVI 平均降低 6~8.8 mL/m<sup>2</sup>,而右室起搏治疗组的 LVESVI 基本上没发生变化;双室起搏治疗组患者的 LVEDVI 平均降 6.2~9.8 mL/m<sup>2</sup>,而右室起搏治疗组的 LVEDVI 平均降低仅 0.1~1.1 mL/m<sup>2</sup>;LVEDD 在双室起搏治疗组平均减小 0.1 cm,而右室起搏治疗组无变化;LVmass 在双室起搏治疗组患者平均下降 8.4~19.4 g,而右室起搏治疗组平均降低 4.2~7.2 g,在随访的第 12、24 个月表现出更明显的差异;双室起搏治疗组患者的 IVMD 在随访的整个 24 个月中缩短,且明显优于右室起搏治疗组;在 E/A 比值、MR 方面,两组在 24 个月的随诊中变化程度相似。另一值得注意的是,在亚组观察中,有房颤病史的患者 MR 在双室起搏治疗组平均下降 2.21%~4.53%,而



右室起搏治疗组下降范围在 0.14%~1.33%。而对于无房颤病史的患者,双室起搏治疗组患者 MR 变化由下降 0.35%到增加 1.14%,而右室起搏治疗组平均增加 1%~2%。BLOCK-HF 试验这次详细的超声心动图分析有重要的临床意义,再一次支持双室起搏治疗心衰伴有房室传导阻滞患者优于单纯右室起搏。它能够明显降低左心室容积指数与 IVMD,增加 LVEF,同时逆转心室重塑,而右室起搏治疗作用较弱。另外,还发现 LVESVI 是预测死亡或心衰入院治疗的有力指标。

#### 4 QRS 时限在心室同步化治疗中的意义

QRS 波群反映心室除极的全过程,正常成年人 QRS 时间小于 120 ms,多数在 60~110 ms。目前指南定义  $\geq 120$  ms 的 QRS 波为宽 QRS 波。QRS 时限长短反映室间和室内传导延迟、左室收缩失同步和收缩减低的严重程度。日本循环协会(JCS 2011)心衰指出患者可能常常发展为室内传导障碍、房室不同步、室内不同步及室间不同步,CRT 可以改善上述不同步情况<sup>[17]</sup>。CRT 可以防止心衰的恶化并可以提高中重度慢性心衰(伴有心脏收缩功能障碍及心脏不同步)的诊断分级<sup>[18]</sup>。然而,CRT 并不是对所有心衰患者均有效。CRT 疗效的重要预测因素包括低的射血分数及宽 QRS。临床对 QRS 时限在 120~150 ms 的患者进行了很多研究。CRT 对 QRS  $\geq 150$  ms 的患者疗效更佳<sup>[17]</sup>。根据日本循环协会(JCS 2011)接受最佳药物治疗后的 NYHA 分级为 III 级或 IV 级、左室射血分数  $\leq 35\%$ 、QRS  $\geq 120$  ms 且为窦性心律的慢性心衰患者为 CRT-P 的 I 类适应证;接受最佳药物治疗后的 NYHA 分级为 III 级或 IV 级、左室射血分数  $\leq 35\%$ 、QRS  $\geq 120$  ms 且为房颤的慢性心衰患者为 CRT-P 的 IIa 类适应证;在接受最佳药物治疗后的 NYHA 分级为 III 级或 IV 级、左室射血分数  $\leq 35\%$ 、QRS  $\geq 120$  ms、窦性心律且有需除颤治疗指征的慢性心衰患者为 CRT-D 的 I 类适应证;接受最佳药物治疗后的 NYHA 分级为 III 级或 IV 级、左室射血分数  $\leq 35\%$ 、QRS  $\geq 120$  ms、房颤且有需除颤治疗指征的慢性心衰患者为 CRT-D 的 IIa 类适应证;接受最佳药物治疗后的 NYHA 分级为 II 级、左室射血分数  $\leq 30\%$ 、QRS  $\geq 150$  ms、窦性心律且有需除颤治疗指征的慢性心衰患者亦为 CRT-D 的 IIa 类适应证<sup>[17]</sup>。

研究表明,QRS 时限  $>120$  ms 是左室收缩功能不全的独立因素,且 QRS 时限延长是临床预后不佳的独立预测因素<sup>[19]</sup>。最近已有研究证实完全左束支传导阻滞是重度心衰患者接受 CRT 治疗的预测因

子<sup>[20]</sup>。Rutger 等<sup>[21]</sup>进行了两个中心、非随机、包括 123 名患者(34 名在匹茨堡,89 名在莱登镇)的临床研究,受试者均为 QRS 波群  $<120$  ms、NYHA III 级、LVEF  $\leq 35\%$  的患者,CRT 治疗有效定义为 LVESV 在第 6 个月的随访期时能有  $\geq 15\%$  的降低。测量机械活动不同步的指标包括 QRS 波群、左心室充盈比率(LVFT/TT)、左心室射血前时间(LPEI)、IVMD、反向的室壁活动延迟(OWD)与房室隔前后壁活动延迟与斑点追踪(ASPWD)。患者在接受植入 CRT 治疗之前均接受超声心动图、NYHA 分级、生活质量分数和 6 min 步行试验等。研究结果显示窄 QRS 波心衰患者存在心室机械活动不同步,随访患者 6 个月后的室内机械不同步指标对预测左室重构很有意义。随访期间发现有 89 名(72%)患者的 LVEF 由治疗前的  $(27 \pm 7)\%$  提高到治疗后的  $(33 \pm 10)\%$  ( $P < 0.001$ ),有统计学意义;LVESV 由治疗前的  $(147 \pm 52)$  mL 降低到治疗后的  $(130 \pm 55)$  mL ( $P < 0.001$ ),有统计学意义;LVEDV 由治疗前的  $(201 \pm 64)$  mL 降低到治疗后的  $(189 \pm 64)$  mL ( $P = 0.001$ ),有统计学意义。而有 59 名(48%)患者出现了“对 CRT 治疗有效”,即 LVESV 下降  $\geq 15\%$ 。与对 CRT 治疗无效患者相比,有效者的 IVMD、OWD、ASPWD 的基础值较大,值得注意的是试验结果显示治疗有效患者中只有 7 例(12%)、而治疗无效患者中则有 24 例(38%)不存在机械活动不同步( $P = 0.003$ )。

在亚组的比较中,QRS 波群  $>100$  ms 与 QRS 波群  $\leq 100$  ms 的患者相比,QRS 波群时限  $>100$  ms 的患者表现为更多的心脏机械活动不同步。QRS 时限  $>100$  ms 的患者中 42 名(51%)对 CRT 治疗有效,而 QRS 波群  $\leq 100$  ms 的患者中有 17 名(41%)对 CRT 治疗有效( $P = 0.307$ ),但在对 CRT 治疗有效率上没有明显差别。

虽然上述几个关于窄 QRS 波群患者的临床试验显示出了 CRT 对他们同样有效且前景乐观,但部分试验却得出过相反的结果。有研究显示 QRS 波群  $\leq 150$  ms 的患者,接受 CRT 并不能降低死亡率或住院率。大多数研究发现 QRS 波群  $\leq 150$  ms 时,对 CRT 的“non-response”患者接近 40%,意味着 QRS 波群  $>150$  ms 的患者对 CRT 的治疗有效率更高<sup>[17]</sup>。严格遵循 CRT 的应用指征的患者中只有 37%患者真正的左束支传导阻滞。CRT 对伴有左束支传导阻滞患者的治疗效果更好<sup>[22]</sup>。美国心衰协会(HFSA)<sup>[23]</sup>与欧洲心脏病协会(ESC)<sup>[24]</sup>的新指南里提出的 CRT 适应征的新建议仍为 QRS 波群  $\geq 150$  ms,III 类适应征仍对于 QRS 波群  $<120$  ms 的患者不推荐应用 CRT。

## 参考文献:

- [1] Ruwald A C, Kutyla V, Ruwald M H, et al. The association between biventricular pacing and cardiac resynchronization therapy – defibrillator efficacy when compared with implantable cardioverter defibrillator on outcomes and reverse remodelling[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(7): 440
- [2] Abraham W T, Fisher W G, Smith A L. Cardiac resynchronization in chronic heart failure[J]. *ACC Curr J Rev*, 2002, 11 (6): 75
- [3] 王方正, 张澍, 黄德嘉, 等. 心脏再同步治疗慢性心力衰竭的建议[J]. *中华心律失常学杂志*, 2006, 10(2): 90
- [4] Rivero-Ayerza M, Theuns D A, Garcia-Garcia H M, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(22): 2682
- [5] Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Multicenter Longitudinal Observation Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(2): 232
- [6] Huang J, Yang J, Zhang J. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 42(2): 98
- [7] Sweeney M O, Hellkamp A S, Ellenbogen K A, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction[J]. *Circulation*, 2003, 107(23): 2932
- [8] Fanari Z, Hammami S, Hammami M B, et al. The effects of right ventricular apical pacing frequency on left ventricle function and pulmonary artery pressure[J]. *Del Med J*, 2015, 87(8): 244
- [9] Bank A J, Gage R M, Burns K V. Right ventricular pacing, mechanical dyssynchrony, and heart failure[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5(2): 219
- [10] Bristow M R, Saxon L A. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2140
- [11] Curtis A B, Adamson P B, Chung E, et al. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): Clinical study design and rationale[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18 (9): 965
- [12] Curtis A B, Worley S J, Adamson P B, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1585
- [13] Sutton M S, Plappert T, Adamson P B, et al. Left ventricular reverse remodeling with biventricular versus right ventricular pacing in patients with atrioventricular block and heart failure in the BLOCK HF trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3): 510
- [14] Linde C, Abraham W T, Gold M R, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(23): 1834
- [15] 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
- [16] Birnie D H, Ha A, Higginson L, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the resynchronization – Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6): 1190
- [17] JCS Joint Working Group. Guidelines for Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias (JCS 2011)[J]. *Circ J*, 1994, 77(1): 51
- [18] McAlister F, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: A systematic review[J]. *JAMA*, 2007(297): 2502
- [19] Shamim W, Francis D P, Yousfuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 1999, 70(2): 171
- [20] Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, et al. Complete left bundle branch block and smaller left atrium are predictors of response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure [J]. *Circ J*, 2015, 79(11): 2414
- [21] Van Bommel R J, Tanaka H, Delgado V A, et al. Association of intraventricular mechanical dyssynchrony with response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with a narrow QRS complex[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(24): 3054
- [22] Migliore F, Baritussio A, Stabile G, et al. Prevalence of true left bundle branch block in current practice of cardiac resynchronization therapy implantation[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17 (7): 462
- [23] Russo A M, Stainback R F, Bailey S R, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 61(12): 1318
- [24] Israel C, Anker S D, Hasenfuss G, et al. Commentary on the 2010 ESC guidelines on device therapy in heart failure[J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2012, 23(1): 33

(2016-03-19 收稿)