

心脏再同步化治疗对心肌复极的近期及远期影响*

张繁之¹ 盛国太¹ 曹乾婧¹ 阮冬云¹ 罗骏¹ 黄清¹

[摘要] 目的:探讨心脏再同步化治疗对心肌复极的近期及远期影响。方法:28例难治性心力衰竭患者行心脏再同步化治疗(CRT)后定期随访。6个月左室收缩末期容积(LVESV)降低 $\geq 15\%$ 为有反应者。以常规体表12导联心电图T波顶点至T波终点(Tpeak-end)间期作为心室复极异质性的指标。于CRT术后1周、第6及第12个月,分别在右室、左室及双室3种不同起搏模式下测量心肌复极指标。结果:Tpeak-end在右室起搏时最小,左室起搏时最大,双室起搏与右室起搏之间没有统计学差异;CRT治疗6个月后有反应者较无反应者Tpeak-end明显减少[Lvepi:(100.15 \pm 6.30)ms:(139.13 \pm 5.91)ms, $P < 0.01$],并且随着时间延长,心室复极异质性指标逐渐变小。结论:CRT治疗左室起搏明显增加心室复极异质性指标,有反应者可以明显改善心室复极异质性。

[关键词] 心力衰竭;心脏再同步化治疗;心肌复极

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.005

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization in recent and long-term

ZHANG Fanzhi SHENG Guotai CAO Qianqiang RUAN Dongyun LUO Jun HUANG Qing

(Department of Cardiology, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: HUANG Qing, E-mail: huangqing101001@126.com

Abstract Objective: To explore the effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on ventricular repolarization in recent and long term. **Method:** Twenty-eight patients with refractory heart failure fulfilled the CRT intervention. After being carried out the CRT treatment, All patients were regularly followed up. The regular body surface 12 lead electrocardiogram Tpeak-end interval was used as indexes to evaluate the ventricular repolarization change, and were measured under the left ventricular pacing, right ventricular pacing and bi-ventricular pacing mode after operation 1 week, 6th month and 12th month. **Result:** Tpeak-end interval under right ventricular pacing were the smallest among the 3 situations, while left ventricular pacing was the largest situation, and there was no statistical difference between right ventricular pacing and bi-ventricular pacing. After the CRT treatment, compared with the no-response group, Tpeak-end in the response group improved noticeably [Lvepi: (100.15 \pm 6.30) ms vs (139.13 \pm 5.91)ms, $P < 0.01$], and were getting smaller and smaller with time. **Conclusion:** CRT treatment can significantly increase the heterogeneity of ventricular repolarization in left ventricular pacing situation. The indexes of heterogeneity of ventricular repolarization can improve in response patients.

Key words heart failure; cardiac resynchronization therapy; ventricular repolarization

近年来心脏再同步化治疗(CRT)在治疗慢性心力衰竭上发挥了越来越重要的作用。CRT主要通过改善房室、心室、心室内收缩的不同步性,提高心脏舒缩功能,改善血流动力学,逆转心脏重构,从而改善患者临床症状,提高生活质量,降低病死率。但自CRT应用以来,关于其致心律失常作用的争议一直未中断,植入CRT时是否同时需要埋藏式心脏复律除颤仪(ICD)也在一直被探讨。实际上,CRT的效果包括对死亡率的影响是其对心肌电活动和心肌重构影响的综合作用结果。目前,指南对CRT的适应证倾向于对QRS波时限等指标的严格要求,并倾向于植入CRT-D而非CRT-P。本研究通过测定CRT术

后不同时期右室、左室及双室起搏下心室复极化指标,回顾性分析对CRT治疗不同反应的患者心室复极变化,以探讨不同部位起搏和CRT不同反应者对心室复极影响的临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

2006-10-2012-06江西省人民医院28例难治性心力衰竭患者,其中男18例,女10例,年龄38~73岁,平均(58.86 \pm 8.37)岁,均经冠状动脉(冠脉)造影排除缺血性心肌病,诊断为扩张型心肌病,其中11例因合并持续性室性心动过速而行CRT-D治疗。所有患者均符合CRT治疗指征,即NYHA心功能分级III~IV级,左室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$,左室舒张末期内径(LVEDD) > 55 mm, QRS波时限 > 120 ms,组织多普勒显像(TDI)证

* 基金项目:江西省科技支撑计划项目(No:2009BSB10908)

¹ 江西省人民医院心内一科(南昌,330006)

通信作者:黄清, E-mail: huangqing101001@126.com

实心脏机械活动不同步。患者均接受过最优化的药物治疗,包括 ACEI 或 ARB、β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂等,疗效不佳。

1.2 手术方法

常规采用经静脉途径植入右心房及左、右心室电极。在放置左心室起搏导线之前,先行冠状静脉窦造影显示各静脉分支,根据术前 TDI 显示的最晚激动部位及患者具体心脏静脉的走行分布选择靶静脉(一般为左室侧静脉或左室侧后静脉),植入左心室起搏导线。然后分别放置右心房、右心室起搏导线,起搏部位分别位于右心耳和右室心尖部,将脉冲发生器同导线相连后植入锁骨下起搏器囊袋中。起搏器型号有百多力 BIOTRONIK stratus LV、美敦力 Medtronic INSYNC® III 8042 和圣犹达 FRONTIER® II DDDR5596 等。患者在植入 1 周后均根据脉冲多普勒心脏超声优化 CRT 房室间期及心室间间期。

1.3 随访策略

分别在植入后 1 周、第 6 个月及第 12 个月随访,记录左室、右室、双室起搏时的体表 12 导联心电图。同时术前及随访时均行超声心动图检查,采用改良辛普森法测量左室收缩末期容积(LVESV)、LVEF 和 LVEDD 等指标。以 6 个月后 LVESV 减少 15% 或 LVEF 提高 10% 为治疗有反应。

1.4 心室复极指标测量方法

12 导联同步心电图记录方法:受检者安静状态 10 min 后取平卧位,由专人按常规位置放置心电图电极,记录 12 导联同步心电图,纸速为 25 mm/s,尽量调节滤波,保证记录图形清晰、基线平稳无干

扰。CRT 程控为左室心外膜(LVepi)、右室心内膜(RVendo)及双室(Biv)起搏模式。T 波顶点到 T 波终点的时限(Tpeak-end):T 波顶点与终点的时限代表心外膜心肌与中层心肌复极时间的差异,即跨室壁复极离散。选取清晰 V2 导联作为对比 Tpeak-end 的导联。T 波终点确定:T 波下降支最陡峭处的切线与基线的交点;当 T 波下降支较直时,取 T 波回到基线的那一点;如存在明显 U 波时,取 T 波与 U 波之间的谷底;当 U 波与 T 波部分融合时,作 T 波下降支的延长线,取延长线与基线的交点;如 T 波低平,难以确定终点则放弃测量该导联,但至少 6 个以上可测量导联的心电图方可进入统计分析。

1.5 统计学处理

所有数据均采用 SPSS20.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,Tpeak-end 时间依赖改变采用单变量 ANOVA 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床基本特征

根据 6 个月后治疗结果,将患者分为有反应组和无反应组,各组临床基本特征见表 1。

2.2 CRT 术后随访期间 Tpeak-end 变化

CRT 术后随访期间 Tpeak-end 变化见表 2。

3 讨论

CRT 在治疗心力衰竭方面总体上是获益的,但关于 CRT 致心律失常作用和抗心律失常作用均有报道。无论 CRT 益处如何,左室心外膜起搏与正常心肌复极反向而行必然导致心室复极异常,从

表 1 患者临床基本特征

Table 1 Clinical basic characteristics

$\bar{x} \pm s$

组别	年龄/岁	NYHA 分级	QRS/ms	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESV/ml
无反应组(8 例)	59.00±7.95	3.38±0.52	152.00±10.68	31.50±1.20	62.13±3.40	132.63±2.97
有反应组(20 例)	58.80±8.73	3.40±0.50	152.95±10.63	32.20±2.17	62.95±5.21	132.25±3.70
总体	58.86±8.37	3.39±0.50	152.68±10.45	32.00±1.94	62.71±4.71	132.36±3.46

表 2 CRT 术后各期间 Tpeak-end 变化

Table 2 Tpeak-end changes after CRT operation

ms, $\bar{x} \pm s$

组别	起搏部位	术后		
		1 周	6 个月	12 个月
无反应组(8 例)	LVepi	141.37±6.41	139.13±5.91	138.75±7.48
	RVendo	105.00±7.07	105.63±4.78	105.33±4.50
	Biv	129.25±9.41	128.38±8.98	128.13±8.97
有反应组(20 例)	LVepi	139.20±6.59	100.15±6.30 ¹⁾²⁾	97.95±5.61 ¹⁾²⁾
	RVendo	105.80±6.40	95.80±5.82 ¹⁾²⁾	94.35±4.00 ¹⁾²⁾
	Biv	129.00±7.74	99.25±5.77 ¹⁾²⁾	98.10±4.79 ¹⁾²⁾

与无反应组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与术后 1 周比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

而可能致心律失常。实验研究提出多种机制解释 CRT 致心律失常作用,反向激动无疑是最主要机制之一,由此导致 QT 间期延长及跨室壁复极离散,提供触发活动及折返基质^[1-2]。此外,病例报告及研究表明,CRT 在开启数小时或数天后明显促发室性心律失常也支持基础和动物研究观察到的结果^[3-4]。相反,最近研究报道 CRT 有反应患者室性心律失常事件明显减少,而无反应者室性心律失常事件明显增加^[5-9]。Gold 等^[9]认为 CRT 的抗心律失常作用是其改善左室重构、减少室壁张力和心肌膜电稳定的结果。

心室复极异质性是指心室复极过程的不均一性,包括不同部位心室复极的差异以及基于心室肌中层细胞(M 细胞)电生理特性上的跨壁复极异质性。心室复极异质性增加是发生严重室性心律失常的重要基础已得到公认。长期以来人们将整个心脏的电活动看作是整体细胞的电活动,T 波是整个心脏复极所形成的。近年来发现了 M 细胞才阐明了 T 波形成的机制。当同步记录心电图和内、中、外 3 层心肌的动作电位时,T 波的顶点与心外膜心肌复极终点对应,T 波的终点与中层心肌细胞的复极终点对应。说明心外膜心肌的复极时间最短,中层心肌的复极时间最长。因此,T 波顶点与终点的时限代表心外膜心肌与中层心肌复极时间的差异,即跨室壁复极离散。业已证明,体表心电图上 Tpeak-end 与心室肌跨室壁复极离散是相对应的。以前研究报道,CRT 治疗后 Tpeak-end 既有增加的也有减少的。Lellouche 等^[8]研究表明,Tpeak-end 在对 CRT 有反应者中是减少的,并且该组 ICD 干预放电更少。本研究显示,在有反应组,随着患者超声参数改善,术后 6 与 12 个月的 Tpeak-end 与植入后早期比较均有明显减少。说明随着 CRT 治疗时间的延长,心室复极异质性指标随着左室重构好转而不断改善。而在无反应组中未观察到以上现象。因此,Tpeak-end 改善可能依赖于结构重构逆转。心脏再同步化治疗随着时间的延长,患者在心功能状态逐渐改善的同时,心室复极异质化指标也在逐渐好转,提示植入 CRT 出现心功能改善后可以通过结构重构从而改善心肌复极基质,减少心室复极异质性。实际上,实验研究表明 CRT 能减少凋亡、纠正机电不同步引起的基因表达改变,恢复离子通道功能,改善异常的钙稳态及动作电位的异质性^[10-11]。本研究在 CRT 术后随访期间观察了不同部位起搏模式下心室复极异质性指标的差异。左室起搏时 Tpeak-end 最长,与右室心内膜及双室起搏相比均有显著差异,提示左室起搏存在着固有的心外膜起搏所带来的复极异质性增大的不利作用。

参考文献

- [1] FISH J M, BRUGADA J, ANTZELEVITCH C. Potential proarrhythmic effects of biventricular pacing [J]. *J Am Coll Cardiol*,2005,46:2340-2347.
- [2] 白融,王晨,杨晓云,等.不同起搏部位对正常人体心肌复极离散的影响[J].*临床心血管病杂志*,2004,20(4):142-145.
- [3] NAYAK H M, VERDINO R J, RUSSO A M, et al. Ventricular tachycardia storm after initiation of biventricular pacing: incidence, clinical characteristics, management, and outcome[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2008,19:708-715.
- [4] IYOH M, YOSHIDA A, TAKEI A, et al. Electrical storm after cardiac resynchronization therapy suppressed by triple-site biventricular pacing and atrioventricular nodal ablation[J]. *Heart Rhythm*,2012,9:2059-2062.
- [5] BIASE L, GASPARINI M, LUNATI M, et al. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry [J]. *J Am Coll Cardiol*,2008,52:1442-1449.
- [6] THIJSSSEN J, BORLEFFS C J W, DELGADO V, et al. Implantable cardioverter-defibrillator patients who are upgraded and respond to cardiac resynchronization therapy have less ventricular arrhythmias compared with nonresponders[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,58:2282-2289.
- [7] BARSHESET A, WANG P J, MOSS A J, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy)[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,57:2416-2423.
- [8] LELLOUCHE N, DEDIEGO C, BOYLE N G, et al. Relationship between mechanical and electrical remodeling in patients with cardiac resynchronization implanted defibrillators[J]. *Europace*,2011,13:1180-1187.
- [9] GOLD M R, LINDE C, ABRAHAM W T, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure[J]. *Heart Rhythm*,2011,8:679-684.
- [10] CHAKIR K, DAYA S K, TUNIN R S, et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization[J]. *Circulation*,2008,117:1369-1377.
- [11] BARTH A S, AIBA T, HALPERIN V, et al. Cardiac resynchronization therapy corrects dyssynchrony-induced regional gene expression changes on a genomic level[J]. *Circ Cardiovasc Genet*,2009,2:371-378.

(收稿日期:2013-08-05)