

• 综述 •

### 心脏收缩性调节治疗心力衰竭的研究进展\*

张飞飞<sup>1</sup> 党懿<sup>1</sup> 齐晓勇<sup>1</sup>

**[摘要]** 心脏收缩性调节(cardiac contractility modulation,CCM)是一种新兴的非药物治疗心力衰竭技术,是心肌在绝对不应期接受的高能量电信号。CCM能够增强心肌收缩力,不增加心肌的氧需求量。与传统正性肌力药物作用机制不同,CCM通过改善心肌组织中异常表达的基因,及调节相关蛋白的功能,从而影响心肌细胞的钙循环,增强心肌的收缩力。临床研究中通过观察峰值氧摄取及明尼苏达生活质量评分发现 CCM 能改善心力衰竭患者的运动耐量及生活质量。

**[关键词]** 心力衰竭;心脏收缩力调节

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2015.01.002

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

### Cardiac contractility modulation improves heart failure

ZHANG Feifei DANG Yi QI Xiaoyong

(Heart Center, People's Hospital in Hebei Province, Shijiazhuang, 050051, China)

Corresponding author: QI Xiaoyong, E-mail: HBGHxiaoyong\_Q@126.com

**Summary** Cardiac contractility modulation (CCM) is a novel device-based therapy for heart failure that involves applying high energy electrical signals during absolute refractory period of the myocardial action potential. CCM has been shown to argument the strength of ventricular contraction independent of myocardial oxygen consumption. The mechanism underlying CCM is to shift abnormally expressed genes and positively affecting proteins that regulate calcium cycling, which is beyond the traditional pharmacological effects of inotropic agents. Clinical trials showed CCM improves exercise tolerance, as measured by VO<sub>2</sub>, peak and quality of life, assessed by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

**Key words** heart failure; cardiac contractility modulation

以神经内分泌综合调控为主的药物治疗改善了心力衰竭(心衰)患者的临床预后及生活质量,但终末期心衰患者对药物反映欠佳,以 CRT 为代表的非药物治疗显示出了良好的应用前景。但是,心电图 QRS 间期是否延长是接受 CRT 治疗的重要指证,并且接受 CRT 治疗的患者中约 30% 表现为无应答<sup>[1]</sup>。因此,CRT 的临床应用受到一定限制,对于 CRT 无效的心衰患者急需新的治疗方法。心脏收缩性调节(cardiac contractility modulation, CCM)是治疗心衰的一项新技术,能够增强心肌收缩力,提升运动耐量及生活质量,并不影响心脏正常电信号的传导及机械收缩顺序<sup>[2]</sup>,尚处于早期临床阶段,具有良好的应用前景,本文就该技术的相关研究作一综述。

#### 1 CCM 技术

CCM 是由植入上胸部的 CCM 刺激仪(Optimizer III, Impulse Dynamics, NY, USA)于心肌细胞的绝对不应期发放的高能电信号。CCM 装置能够通过精确的计时间期使心室于绝对不应期内接

受高能量的电信号,因此不产生新的电、机械活动及干扰正常心电信号的传导顺序或者诱发室性心律失常<sup>[3]</sup>。CCM 刺激仪的心室电极及右心房电极能够监测心脏的电活动,确保 CCM 信号位于绝对不应期,同时可避免在室性心律失常时发放信号。

#### 2 CCM 的作用机制

##### 2.1 增强心肌收缩力

心衰的心肌细胞钙转移峰值下降。Mohri 等<sup>[4]</sup>将心肌组织暴露于不同钙离子浓度后给予 CCM 刺激发现,CCM 增加收缩期心肌细胞钙转移峰值,增加心肌收缩力,不影响肌丝与钙离子结合力。此后,Brunckhorst 等<sup>[5]</sup>研究表明,CCM 能够即刻改善离体心肌组织收缩及舒张功能,并延长动作电位时程。动作电位时程的延长能够增加经 L 型钙通道内流的钙离子;减少心肌细胞经钠钙交换体排出钙离子,保留心肌细胞高钙离子浓度,从而增加肌浆网(sarcoendoplasmic reticulum, SR)内钙离子负荷,增加兴奋收缩耦联过程中 SR 钙离子的释放,增强收缩力。Imia 等<sup>[6]</sup>对慢性心衰犬给予 CCM 刺激证实短期的 CCM 能够使受磷蛋白磷酸化水平升高,从而增强肌浆网钙 ATP 酶(sarcoendoplasmic reticulum calcium-ATPase 2, SERCA2)

\* 基金项目:河北省自然科学基金项目(No:C2010001631)

<sup>1</sup>河北省人民医院心脏中心(石家庄,050051)

通信作者:齐晓勇, E-mail: HBGHxiaoyong\_Q@126.com

活性,提升SR钙负荷,增加心肌收缩力。Gupta等<sup>[7]</sup>对相关蛋白水平及状态测定发现了长期CCM能够使心脏特异性的钠钙交换蛋白-1(sodium-calcium exchanger-1, NCX-1)的活性、磷酸化及表达恢复正常,影响心肌细胞钙离子浓度,改善心功能。

## 2.2 对心肌细胞基因水平影响

Imai等<sup>[6]</sup>研究发现CCM可逆转心衰心肌组织中非正常表达的胚胎基因,改善肌浆网钙循环相关蛋白的功能,从而改善心功能。促使 $\beta_1$ 受体、 $\alpha$ -肌球蛋白重链、SERCA2a、受磷蛋白(phospholamban, PLB)、雷尼丁受体(ryanodine receptors, RYR)、A型利钠肽、B型利钠肽的基因表达恢复正常。并使受磷蛋白16位丝氨酸及17位苏氨酸磷酸化恢复正常。此外Butter等<sup>[8]</sup>通过测定A型利钠肽、B型利钠肽、P21Ras、P38丝裂原激活蛋白激酶水平指出,CCM可通过缓解室壁张力影响局部及整体基因表达,并且逆转心衰组织中相关基因的表达,使肌质网钙循环中的关键蛋白及牵拉收缩蛋白的表达及功能趋于正常,增强心肌收缩力。Gupta等<sup>[7]</sup>通过研究提出,长期CCM能够通过影响转录因子GATA-4及FOG2的表达而避免NCX-1的过度磷酸化。

## 2.3 对交感神经系统影响

Brunckhorst、Mohri等<sup>[4-5]</sup>研究发现,普萘洛尔并不减弱CCM增强心肌收缩力作用,提示CCM作用机制与心脏交感神经末梢神经递质释放无关。然而,Winter等<sup>[9]</sup>研究指出,CCM可通过激活心脏交感神经系统发挥正性肌力作用:①随着CCM刺激幅值升高,冠状静脉中去甲肾上腺素浓度升高。②CCM作用于心脏底部作用强于心尖部。这与交感神经在心脏梯度分布相一致,即心底部的神经分布密度高于心尖部。③特异性的 $\beta_1$ 受体阻滞剂可抵消CCM的作用。此外, $\beta_1$ 受体的激活可增加Iks电流,缩短单向动作电位时程。这与既往CCM延长动作电位时程相矛盾。但相关的动物<sup>[6]</sup>及临床研究发现,CCM联合 $\beta$ 受体阻滞剂治疗可改善患者心功能,且取得可喜临床效果,提示CCM可通过除交感神经系统以外机制发挥作用,具体机制尚需进一步研究。

## 2.4 改善心肌重构

早期Morita等<sup>[10]</sup>对慢性心衰犬进行3个月CCM刺激后行超声心动图检查发现,左室收缩末容积及左室舒张末容积显著下降,从而指出长期CCM刺激可改善心室重构。随后Yu等<sup>[11]</sup>对接受CCM治疗的心衰患者采用实时三维超声心动图测定,得到了与之相同的结论。Imai等<sup>[6]</sup>通过组织学研究发现,CCM能够使刺激位点附近及远离刺激位点心肌组织的心肌纤维化比例(volume fraction of replacement fibrosis, VFRF)、心肌间质纤维化

比例(volume fraction of interstitial fibrosis, VFIF)、肌细胞横截面(myocyte cross sectional area, MCSA)降低,增加毛细血管密度、氧弥散距离,认为长期CCM能够改善整体心肌重构的机制为:①心脏通过心肌细胞之间的缝隙连接蛋白成为一个整体,使心肌局部改变能够传导至整个心脏。②CCM急性作用能够改善整体血流动力学,血流动力学改善后可进一步影响整体心肌组织基因的表达与蛋白功能。此外Rastogi等<sup>[12]</sup>发现CCM还可通过使关键的细胞骨架蛋白和基质金属蛋白(matrix metalloproteinase, MMPs)表达趋于正常,改善心肌重构。

## 3 CCM的临床研究

### 3.1 短期CCM刺激的有效性研究

2001年Pappone等<sup>[13]</sup>首次将CCM运用于治疗人类心衰的研究。研究对象为15例因缺血或特发心脏病导致左室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$ 的心衰患者。表明CCM能够在起搏心律的基础上数分钟内提升左室收缩压、压力变化峰值、主动脉搏出压。此后,Pappone等<sup>[14]</sup>对左室游离壁及右室间隔给予短期CCM刺激发现均可显著提升心脏局部及整体收缩功能,且对于QRS间期延长患者CCM可在双心室起搏改善心功能基础上进一步发挥作用。

### 3.2 长期CCM治疗的安全性及有效性研究

FIX-HF-3是一项前瞻性、自身交叉对照的早期临床研究。入选对象为纽约心功能分级(NYHA)Ⅲ级、LVEF $< 35\%$ 、左室舒张末内径 $> 55$  mm,且药物治疗不能改善症状的心衰患者。Optimizer II CCM刺激仪于绝对不应期发放高能CCM信号同时于心律失常时抑制CCM信号发放。通过随访6 min步行距离、NYHA分级、LVEF、左室舒张末及收缩末内径、明尼苏达生活质量评分(MLWHFQ)评价CCM治疗的有效性。安全性指标为室性心律失常发生的风险、心衰再住院率及与CCM刺激仪相关的并发症。结果发现8周的CCM治疗显著改善了有效性相关指标,并未增加室性或室上性心律失常的风险,且CCM装置相关并发症发生率低。在治疗过程中没有患者因心衰而住院<sup>[15-16]</sup>。因此,FIX-HF-3研究初步肯定了长期CCM治疗的安全性及有效性。

Neelagaru等<sup>[17]</sup>随后将49例LVEF $< 35\%$ 、QRS间期为 $(105 \pm 15)$  ms, NYHA分级Ⅲ、Ⅳ级的心衰患者随机分为对照组与CCM刺激组。通过6个月的随访并未发现任何与CCM相关的不良事件。该项随机双盲临床研究为长期CCM治疗的安全性提供了新证据,对于促进CCM进行大规模的临床研究具有重要意义。

FIX-HF-4是一项随机、双盲、多中心、前瞻性、交叉性研究<sup>[18]</sup>。该研究入选了在接受最佳药物治

疗的基础上 NYHA II、III级, LVEF $\leq$ 35%的心衰患者。研究对象随机分为两组(n1=80, n2=84)。n1组前3个月接受CCM,后3个月关闭CCM;n2组CCM顺序与n1组相反,进行自身交叉对照。研究终点为观测峰值氧摄取( $VO_2, peak$ )及MLWHFQ。经统计分析发现CCM能够使 $VO_2, peak$ 增加( $0.52 \pm 1.39$ ) ml $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ , MLWHFQ增加3分,尚无数据说明CCM可影响不良反应事件的发生。因此,可认为CCM治疗能够安全有效的改善心功能,提高运动耐量及生活质量,并不增加不良事件的发生率。

基于FIX-HF-4研究的非盲性对有效性指标的影响,之后在美国FDA指导下进行了以通气无氧阈值(VAT)为有效性指标的FIX-HF-5研究。该研究是迄今为止最大规模临床研究。428例研究对象 NYHA III (89%), NYHA IV (11%), QRS间期平均101 ms, LVEF平均25%。随机分为最优药物治疗组(OMT)(213例)及OMT+CCM(215例)组。安全性的主要终点为12个月治疗内全因死亡率及全因再住院率,有效性的终点为治疗6个月后的运动耐量及生活质量与基线水平比较。初步数据的统计分析表明,CCM治疗满足了安全性终点的非劣性检验( $P=0.03$ )。 $VO_2, peak$ 及MLWHFQ作为有效性指标在CCM组织显著改善,然而通气无氧阈值(VAT)在两组之间无统计学意义,没有满足有效性主要终点<sup>[19]</sup>。通过随后该研究中206例LVEF $\geq$ 25%、NYHA III级患者统计分析发现CCM治疗组VAT、 $VO_2, peak$ 、MLWHFQ显著改善<sup>[20]</sup>。另外一项亚组研究发现,对于LVEF $\geq$ 35%的38例心衰患者CCM治疗有效性指标的改善优于LVEF $\geq$ 25%患者,提示CCM对轻度心衰患者具有较好的临床疗效。其机制可能为:①CCM增强心脏局部收缩力,CCM难以改善心脏显著扩大患者心功能。②心衰组织中缝隙连接蛋白表达及活性下降,心肌之间信号传导障碍。③大量的瘢痕组织及纤维组织的心室重构导致对CCM无反应<sup>[21-22]</sup>。FIX-HF-5证明了CCM长期治疗的安全性,并未完全肯定其长期治疗的有效性。目前正在进行的FIX-HF-5B为一项多中心、随机、前瞻性研究<sup>[23]</sup>,该实验入选的研究对象标准为LVEF位于25%~45%之间,将为长期CCM治疗的有效性提供新的临床证据。

#### 4 CCM与CRT

CRT能够增强QRS间期延长心衰患者的心脏泵血功能,改善生活质量,降低再住院率及死亡率。综合分析既往CCM及CRT的临床研究,其研究对象除QRS间期不同,其余临床特点无明显差异,且接受CCM治疗的心衰患者可获得与CRT相似的临床益处<sup>[24]</sup>。最近一项研究通过测定心脏超

声各指标评价CCM与CRT改善左心室重构,发现CCM能够改善伴有QRS间期轻度延长心衰患者的心室重构,并进一步证实CCM并非通过改善心室电机械延迟逆转心室重构,证明了CCM能够进一步增强CRT的临床疗效<sup>[25]</sup>。

CCM联合CRT治疗心衰尚处于早期研究阶段。Butter等<sup>[26]</sup>首次对于CRT无应答的心衰患者植入CCM装置,发现两套装置并不会干扰各自功能。且CCM能够改善CRT无应答心衰患者的临床症状,提升LVEF,降低舒张末内径、肺动脉压及B型脑钠肽前体。随后在德国进行的小规模临床研究,在双心室起搏的基础上接受CCM治疗,发现CCM能够改善心衰患者症状,但严重的心衰患者的死亡率及不良事件的发生率并未下降<sup>[27]</sup>。

#### 5 不足

CCM是慢性心衰治疗的重大进展。既往研究初步表明CCM通过调节心衰心肌中相关基因的正常表达、影响参与心肌细胞钙离子循环蛋白之间相互作用而增强心肌收缩力,不增加心肌氧耗量<sup>[28]</sup>,但具体机制仍需进一步研究。此外,目前临床研究的目标人群范围窄、规模小,需对于CRT无应答患者及心衰早期患者进行大规模随机、对照、前瞻性研究。

#### 6 结语

截至目前为止,世界范围内大约有1 000例心衰患者接受CCM治疗,已有的临床研究初步证明了CCM的安全性及有效性,且已在部分欧洲国家用于心衰的临床治疗。目前美国正进行的认证研究将为CCM改善心衰患者通气无氧阈值提供新的临床证据。相信不久的将来,随着基础及临床研究的进展,CCM将成为心衰非药物治疗的又一重要手段。

#### 参考文献

- [1] SHENKMAN H J, PAMPATI V, KHANDELWAL A K, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study [J]. *Chest*, 2002, 122:528-534.
- [2] WINTER J, BRACK K E, NG G A. Cardiac contractility modulation in the treatment of heart failure: initial results and unanswered questions [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13: 700-710.
- [3] CHOUDHURY A K, PAUL G K, RAHMAN M Z. Cardiac contractility modulation device-new hope for refractory heart failure patients [J]. *Mymensingh Med J*, 2012, 21:580-582.
- [4] MOHRI S, SHIMIZU J, MIKA Y, et al. Electric currents applied during refractory period enhance contractility and systolic calcium in the ferret heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284: H1119-1123.
- [5] BRUNCKHORST C B, 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: 7–15.
- [6] IMAI M, RASTOGI S, GUPTA R C, 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, 29;49(21):2120–2128.
- [7] GUPTA RC, MISHRA S, WANG M, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals normalize activity, expression, and phosphorylation of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger in heart failure [J]. *J Card Fail*, 2009, 15:48–56.
- [8] BUTTER C, RASTOGI S, MINDEN H H, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:1784–1789.
- [9] WINTER J, BRACK K E, NG G A. The acute inotropic effects of cardiac contractility modulation (CCM) are associated with action potential duration shortening and mediated by  $\beta$ 1-adrenoceptor signaling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51:252–262.
- [10] MORITA H, SUZUKI G, HADDAD W, et al. Long-term effects of non-excitatory cardiac contractility modulation electric signals on the progression of heart failure in dogs [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 145–150.
- [11] YU C M, CHAN J Y, ZHANG Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 12: 1341–1049.
- [12] RASTOGI S, MISHRA S, ZACÁV, et al. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure [J]. *Cardiology*, 2008, 110: 230–237.
- [13] PAPPONE C, VICEDOMINI G, SALVATI A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2001, 6: 55–60.
- [14] PAPPONE C, ROSANIO S, BURKHOFF 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: 1307–1013.
- [15] 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: 650–655.
- [16] PAPPONE C, AUGELLO G, ROSANIO S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study [J]. *J Cardiovase Electrophysiol*, 2004, 15:418–427.
- [17] NEELAGARU S B, SANCHEZ J E, LAU S K, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3:1140–1147.
- [18] BORGGREFE M M, LAWOW 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, 29:1019–1028.
- [19] 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, 161:329–337.
- [20] ABRAHAM W T, NADEMANEE K, VOLOSIN K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure [J]. *J Card Fail*, 2011, 17:710–717.
- [21] BURKHOFF D. Does contractility modulation have a role in the treatment of heart failure? [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2011, 8: 260–265.
- [22] LYON A R, SAMARA M A, FELDMAN D S. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10:584–598.
- [23] KAHWASH R, BURKHOFF D, ABRAHAM W T. Cardiac contractility modulation in patients with advanced heart failure [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11:635–645.
- [24] BORGGREFE M, BURKHOFF D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14:703–712.
- [25] ZHANG Q, CHAN Y S, LIANG Y J, et al. Comparison of left ventricular reverse remodeling induced by cardiac contractility modulation and cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with different QRS durations [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 889–893.
- [26] BUTTER C, MEYHÖFER J, SEIFERT M, et al. First use of cardiac contractility modulation (CCM) in a patient failing CRT therapy: clinical and technical aspects of combined therapies [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9:955–958.
- [27] NÄGELE H, BEHRENS S, EISERMANN C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy [J]. *Europace*, 2008, 10: 1375–1380.
- [28] GOLIASCH G, KHORSAND A, SCHÜTZ M, et al. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39:408–415.