

心肌病

# 功能性二尖瓣反流对非缺血性心肌病心脏再同步治疗患者反应性及长期预后的影响\*

周文青<sup>1</sup> 陈康玉<sup>1</sup> 王齐<sup>1</sup> 宇霏<sup>1</sup> 苏浩<sup>1</sup> 吴国宏<sup>1</sup> 熊卓越<sup>1</sup> 刘伏元<sup>1</sup> 严激<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨术前功能性二尖瓣反流(FMR)及术后二尖瓣反流(MR)是否改善对非缺血性心肌病心脏再同步治疗(CRT)患者的反应性及长期预后的影响。**方法:**入选2010年1月—2017年6月首次接受CRT的非缺血性心肌病患者256例,根据基线MR程度分为无或轻度MR组(MR-组,73例)和中重度MR组(MR+组,183例)。术后6个月复查超声心动图评估CRT疗效及MR程度,根据术后MR程度变化分为MR改善组(156例)及MR无改善组(100例),以全因死亡为主要终点,绘制生存曲线,评价各组预后。**结果:**纳入的256例患者中,156例(60.9%)为CRT有反应,MR-组与MR+组的反应率差异无统计学意义(68.5%:57.9%, $P=0.118$ ),MR改善组反应率高于MR无改善组(74.4%:40.0%, $P<0.01$ )。CRT术后MR-组与MR+组左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期容积(LVEDV)及收缩末期容积(LVESV)均改善(均 $P<0.01$ ),MR-组改善更为显著(均 $P<0.05$ )。中位随访58个月,55例(21.4%)患者出现终点事件,生存分析提示MR改善组及MR无改善组差异有统计学意义( $P=0.001$ )。多因素Cox回归分析结果显示,MR改善是非缺血性心肌病CRT患者预后的独立影响因素。**结论:**CRT术后6个月,基线MR无或轻度患者较中重度患者心脏逆重构更为显著,MR改善是非缺血性心肌病CRT患者预后的独立影响因素。

**[关键词]** 心力衰竭,慢性;心脏再同步治疗;二尖瓣反流

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.008

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

## Effect of functional mitral regurgitation on reactivity and long-term prognosis in patients with nonischemic cardiomyopathy treated with cardiac resynchronization therapy

ZHOU Wenqing CHEN Kangyu WANG Qi YU Fei SU Hao  
WU Guohong XIONG Zhuochao LIU Fuyuan YAN Ji

(Department of Cardiology, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, 230001, China)

Corresponding author: YAN Ji, E-mail: yanji111111@126.com

**Abstract Objective:** To explore the effects of preoperative functional mitral regurgitation(FMR) and postoperative improvement of mitral regurgitation(MR) on the reactivity and long-term prognosis of cardiac resynchronization therapy(CRT) in patients with nonischemic cardiomyopathy. **Methods:** A total of 256 patients with nonischemic cardiomyopathy who underwent CRT for the first time from January 2010 to June 2017 were enrolled and divided into no or mild MR group(MR- group,  $n=73$ ) and moderate-severe MR group(MR+ group,  $n=183$ ) according to baseline MR degree. Echocardiography was performed 6 months after the operation to evaluate the effects of CRT and the degree of MR. The patients were divided into MR improvement group ( $n=156$ ) and MR non-improvement group ( $n=100$ ) according to the change of MR degree after operation. The primary end point was all-cause mortality. Kaplan-Meier survival curve was used to assess the prognosis. **Results:** Among the 256 patients, 156(60.9%) were CRT responders. There was no significant difference in CRT response rate between MR- group and MR+ group(68.5% vs 57.9%,  $P=0.118$ ). The CRT response rate in MR improved group was higher than that in MR non-improved group(74.4% vs 40.0%,  $P<0.01$ ). Left ventricular ejection fraction(LVEF), left ventricular end-diastolic volume(LVEDV) and left ventricular end-systolic volume(LVESV) were improved after CRT in both MR- and MR+ group(all  $P<0.01$ ), especially in MR- group( $P<0.05$ ). During a median follow-up of 58 months, 55 patients(21.4%) had endpoint events. Survival analysis showed that there was a significant difference between MR improvement group and MR non-improvement group( $P=0.001$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that MR improvement was an independent prognostic factor for CRT pa-

\*基金项目:2016中央引导地方科技发展专项(No:2016080802D113);安徽省心血管病研究所科研项目(No:KF2018006)

<sup>1</sup>安徽医科大学附属省立医院心内科(合肥,230001)

通信作者:严激,E-mail:yanji111111@126.com

tients with non-ischemic cardiomyopathy. **Conclusion:** Six months after CRT, patients with no or mild baseline MR degree have more significant cardiac reverse remodeling than those with moderate to severe MR degree. MR improvement is an independent prognostic factor for CRT patients with non-ischemic cardiomyopathy.

**Key words** heart failure, chronic; cardiac resynchronization therapy; mitral regurgitation

慢性心力衰竭(心衰)患者常合并不同程度的功能性二尖瓣反流(FMR)<sup>[1]</sup>。FMR患者的二尖瓣瓣叶及腱索结构正常,主要继发于左心室局部或整体重构,导致瓣环扩张及乳头肌位移,使作用于二尖瓣的牵拉力与关闭力不平衡形成二尖瓣反流(MR),通常发生在扩张型心肌病及心肌梗死后心室重构的患者中<sup>[2]</sup>。从形成机制上看,FMR可分成缺血性和非缺血性心肌病两类。心脏再同步治疗(CRT)作为治疗中晚期心衰、左心室不同步的有效方法,能够增加心室收缩能力、逆转心肌重构,从而改善MR,但仍有约三分之一的患者无法从中获益<sup>[3]</sup>。研究显示,轻度MR是CRT超反应的独立预测因素之一<sup>[4]</sup>,且中重度MR与CRT术后患者不良事件发生相关<sup>[3]</sup>。但既往研究多未区分心衰病因、随访时间短且样本量有限。基于我国CRT人群多为非缺血性心肌病患者,缺血性心肌病与非缺血性心肌病形成FMR的机制不同,本研究针对非缺血性心肌病CRT患者,评估FMR对CRT疗效及长期预后的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究为回顾性研究,选取安徽医科大学附属省立医院2010年1月—2017年6月首次接受CRT的非缺血性心肌病患者。纳入标准:规范药物治疗后纽约心脏协会(NYHA)心功能II~IV级,左心室射血分数(LVEF)≤35%,QRS≥120 ms。排除标准:①CRT植入前二尖瓣脱垂或连枷、二尖瓣修复或置换;②基础病因为缺血性心肌病(既往有心肌梗死病史或血运重建病史、左主干或前降支近端75%以上的狭窄、双支或三支血管存在75%以上的狭窄);③随访资料不全或失访。收集患者术前基线资料,包括性别、年龄、心衰病程(出现心衰相关症状至植入CRT时间)、是否为高血压病、糖尿病、肾功能、心脏结构性指标及药物应用等情况,术前均行12导联体表心电图,记录心律、QRS波时限及形态。

### 1.2 超声心动图评价

采用美国飞利浦公司IE33心脏超声诊断仪,使用S5-1探头,频率1~5 MHz。探测深度15~18 cm,扫描角度90~120°。患者左侧卧位,平静呼吸,先行常规超声心动图检查,后取心尖四腔观,采集3个完整心动周期。测量左心房内径(LAD)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、LVEF和肺动脉收缩压(SPAP)。根

据收缩末期二尖瓣反流束面积与左心房面积之比,将MR分为:无(0级),轻度(1级,反流束面积/左心房面积<20%),中度(2~3级,反流束面积/左心房面积20%~40%),重度(4级,反流束面积/左心房面积>40%)<sup>[5]</sup>。根据MR程度,将研究人群分为两类,即基线无或轻度MR的患者(0~1级,MR-),基线中重度MR的患者(2~4级,MR+)。

### 1.3 CRT植入

经左锁骨下静脉或头静脉途径,冠状静脉逆行造影显示走行后,植入左心室电极导线至靶静脉。测试起搏阈值、阻抗等参数满意后,用10 V起搏,无膈神经刺激发生。应用常规方法将右心室导线置于心尖部或间隔部,右心房导线置于右心耳。最后连接起搏器发生器,逐层缝合切口。

### 1.4 临床随访

CRT术后患者经起搏器及心衰专科门诊随访,时间为术后1、3、6个月,后每3~6个月随访1次。根据患者术后6个月超声心动图结果,以术后6个月LVESV缩小≥15%定义为CRT有反应,反之为CRT无反应;以MR改善至少1级或在基线MR-基础上无变化为MR改善,如MR恶化至少1级或在基线MR+基础上无变化,则定义为MR无改善。以全因死亡为主要终点事件。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 22.0进行统计学分析。定量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,否则以M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)表示。定性资料用频数和百分比(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。连续变量采用配对t检验或秩和检验。绘制受试者生存曲线(Kaplan-Meier曲线),用log-rank test进行数据比较分析,采用Cox回归分析评价患者预后的影响因素(单因素回归分析中P<0.1的变量均纳入多因素回归模型)。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MR-与MR+组基线资料

共入选符合条件的患者279例,其中由于资料不全、失访等原因排除23例,最终256例患者纳入统计分析,男193例,年龄(59.1±11.2)岁。以基线患者MR程度分组,MR-组73例(28.5%),MR+组183例(71.5%)。两组患者在年龄、性别、心衰病程、糖尿病、高血压病、心房颤动、NYHA分级、血清肌酐水平、QRS时限、左束支传导阻滞(LBBB)、LAD、LVEDV以及服用药物情况方面均无统计学差异,但LVEF、LVESV、SPAP存在统计

学差异。两组基线资料见表 1。

表 1 MR-与 MR+组基线资料  
 Table 1 General data in MR- and MR+ group

项目	例(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$			P 值
	所有患者 (256 例)	MR-组 (73 例)	MR+组 (183 例)	
年龄/岁	59.1±11.2	59.3±10.3	59.0±11.6	0.960
男性	193(75.4)	58(79.5)	135(73.8)	0.341
心衰病程/月	50.0 (32.0,70.5)	44.0 (31.0,63.5)	54.0 (35.0,73.0)	0.084
糖尿病	27(10.5)	9(12.3)	18(9.8)	0.558
高血压病	43(16.8)	12(16.4)	31(16.9)	0.923
心房颤动	46(18.0)	11(15.1)	35(19.1)	0.445
NYHA 分级	3.1±0.6	3.1±0.6	3.1±0.5	0.570
血清肌酐/ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	87.0 (70.0,102.9)	87.8 (73.0,107.5)	86.0 (69.0,102.0)	0.446
QRS 时限/ms	157.0±18.2	158.5±19.4	156.4±17.7	0.400
LBBB	153(59.8)	46(63.0)	107(58.5)	0.503
LVEF/%	26.4±4.3	27.6±4.5	25.9±4.2	0.005
LAD/mm	50.5±7.7	49.6±7.4	50.9±7.8	0.091
LVEDV/mL	294.4±70.1	288.9±71.0	296.6±69.8	0.431
LVESV/mL	216.7±53.7	205.7±53.8	221.1±53.2	0.039
SPAP/mmHg	45.0 (33.0,59.8)	36.0 (28.5,44.5)	48.0 (35.0,64.0)	<0.001
药物				
利尿剂	246(96.1)	71(97.3)	175(95.6)	0.543
$\beta$ 受体阻滞剂	223(87.1)	65(89.0)	158(86.3)	0.560
ACEI/ARB	204(79.7)	58(79.5)	146(79.8)	0.953
螺内酯	251(98.0)	70(95.9)	181(98.9)	0.115
洋地黄类	213(83.2)	62(84.9)	151(82.5)	0.640

ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂。1 mmHg=0.133 kPa。

## 2.2 CRT 后的随访评估及 CRT 反应性比较

共 156 例患者(60.9%)为 CRT 有反应,其中 MR-组 50 例(68.5%),MR+组 106 例(57.9%),两组差异无统计学意义( $P=0.118$ )。根据随访的 MR 情况,MR 改善组 156 例(60.9%),MR 无改善组 100 例(39.1%)。MR 改善组 109 例患者(69.9%)MR 程度较基线至少减少 1 级,47 例(30.1%)保持不变;MR 无改善组 30 例患者(30.0%)MR 加重,70 例患者(70.0%)MR 保持中度或中度以上。

MR 改善与 MR 无改善组患者在年龄、性别、心衰病程、糖尿病、高血压病、血清肌酐水平、QRS 时限、LBBB、LAD、LVEDV 以及服用药物方面均无统计学差异,但 MR 改善组 NYHA 等级较低,MR 无改善组心房颤动比例更高,LVEF 偏低、SPAP 升高、心室扩张更显著(表 2)。CRT 反应性方面,MR 无改善组明显低于 MR 改善组(40.0% : 74.4%, $P<0.01$ )。

## 2.3 CRT 后 6 个月疗效比较

CRT 后 6 个月,患者整体 LVEDV[(294.4 ±

70.1) mL : (282.7 ± 74.1) mL]、LVESV[(216.7 ± 53.7) mL : (178.5 ± 48.1) mL]、LVEF[(26.4 ± 4.3)% : (36.3 ± 9.7)%]和 NYHA 心功能分级[(3.1 ± 0.6) : (2.1 ± 0.5)]较术前显著改善(均  $P<0.01$ )。MR-组 LVEDV、LVESV、LVEF 和 NYHA 心功能分级改善优于 MR+组(均  $P<0.05$ ),见图 1。

表 2 MR 改善组与 MR 无改善组基线资料  
 Table 2 General data in MR-improved and MR-unimproved group

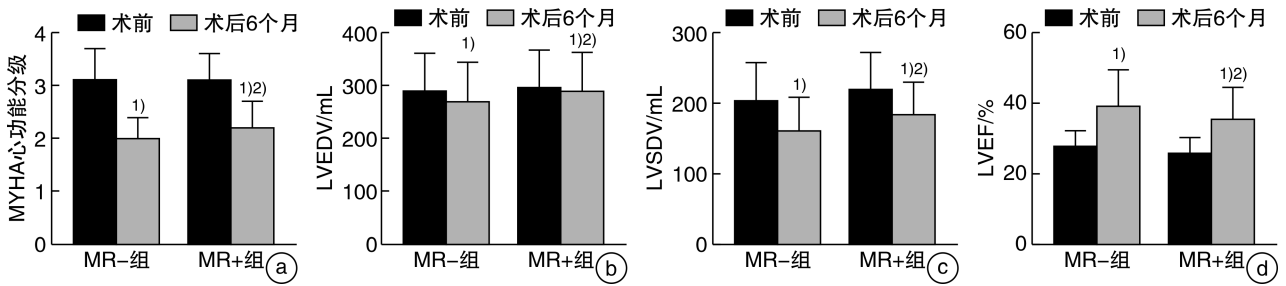
项目	例(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$		P 值
	MR 改善组 (156 例)	MR 无改善组 (100 例)	
年龄/岁	59.9±10.7	57.9±12.0	0.312
男性	114(73.1)	79(79.0)	0.283
心衰病程/月	44.0(31.0,63.5)	51.5(36.0,71.0)	0.431
糖尿病	16(10.3)	11(11.0)	0.850
高血压病	28(17.9)	15(15.0)	0.538
心房颤动	21(13.5)	25(25.0)	0.019
NYHA 分级	3.1±0.5	3.2±0.6	0.044
血清肌酐/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	87.4(69.0,102.8)	86.5(71.3,102.9)	0.811
QRS 时限/ms	158.6±18.5	154.7±17.4	0.093
LBBB	100(64.1)	53(53.0)	0.077
LVEF/%	26.9±4.3	25.7±4.3	0.041
LAD/mm	50.0±7.1	51.4±8.4	0.151
LVEDV/mL	288.5±70.2	303.5±69.2	0.095
LVESV/mL	210.9±54.3	225.7±51.8	0.031
SPAP/mmHg	39.5(32.0,55.8)	50.0(36.0,61.8)	0.002
药物			
利尿剂	152(97.4)	94(94.0)	0.166
$\beta$ 受体阻滞剂	135(86.5)	88(88.0)	0.734
ACEI/ARB	128(82.1)	76(76.0)	0.240
螺内酯	154(98.7)	97(97.0)	0.332
洋地黄类	127(81.4)	86(86.0)	0.338

## 2.4 终点事件分析

随访 58(37,76)个月,共有 55 例(21.5%)患者出现终点事件,MR-组 12 例(16.4%),MR+组 43 例(23.5%),两组间差异无统计学意义( $P=0.161$ )。根据术后 MR 来看,MR 改善组出现终点事件 22 例(14.1%),MR 无改善组出现 33 例(33.0%),两组差异有统计学意义( $P<0.01$ )。生存分析显示,MR 改善组生存率高于 MR 无改善组( $P=0.001$ )。见图 2。

## 2.5 危险因素分析

单因素分析显示,性别、血肌酐、心房颤动、糖尿病、LBBB、LVEF、SPAP 和 MR 改善是可能影响患者预后的因素( $P<0.1$ )。进一步行多因素 Cox 回归分析,结果发现,血清肌酐水平、SPAP 和 MR 改善是患者预后的独立影响因素。见表 3。



与同组术前比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与术后6个月MR-组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

图1 MR-组和MR+组CRT术前与术后6个月随访指标的变化

Figure 1 Changes of follow-up indexes before and 6 months after CRT in MR- and MR+ group

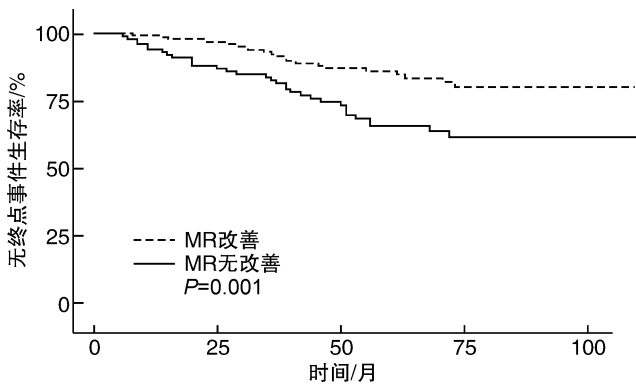


图2 MR改善组和MR无改善组Kaplan-Meier曲线

Figure 2 Kaplan-Meier curves of MR-improved and MR-unimproved group

### 3 讨论

本研究发现,CRT后基线MR无或轻度患者比中重度MR患者心脏逆重构改变更为显著( $P < 0.05$ ),但两组间反应性无显著差异;CRT后MR改善组生存率高于MR无改善组( $P = 0.001$ ),术后MR改善是非缺血性心肌病CRT患者预后的独立影响因素。

FMR对心衰患者预后的影响尚存在争议,多数研究认为FMR是心衰患者发生不良结局及生存率降低的重要预测因素<sup>[1]</sup>。也有研究针对FMR

对射血分数降低的心衰(HFrEF)患者心衰不同阶段预后的影响进行亚组分析,发现重度FMR与心衰中期患者不良结局相关<sup>[6]</sup>。在重度心衰患者中,FMR的存在增加了左心室的容量负荷,进一步加快左心室扩张进程,造成收缩功能障碍、心室充盈压升高和心输出量减少<sup>[7]</sup>。FMR除了与左心室的功能及大小密切相关外,二尖瓣复合体的解剖结构也发挥着重要作用,无或轻度MR的心肌病患者表现为左心室及和二尖瓣装置各部分(如二尖瓣前叶、腱索和乳头肌)的适应性重构,能够抑制FMR的进展,但合并中重度MR的心肌病患者,由于重构的不均衡,表现为瓣叶和腱索短缩,左心室过度扩张<sup>[8]</sup>。

FMR可根据病因分为缺血性及非缺血性两类。缺血性MR多发生于心肌梗死后,由于瘢痕形成、左心室部分重构导致乳头肌位移,牵拉瓣叶离开正常闭合点,限制其关闭,表现为偏心性反流。非缺血性MR多见于长期高血压病及扩张型心肌病患者,主要特征为左心室整体重构、球形度增加,表现为中心性反流。由于MR分类不同,管理与治疗方面尚存在差别。本研究对象主要为非缺血性心肌病CRT患者,中位随访时间58个月,长于国内外相关研究<sup>[9-10]</sup>,能更进一步评估此类患者的长期预后。

表3 影响CRT预后的单因素和多因素Cox回归分析

Table 2 Predictive factors of prognosis after CRT analyzed by Cox regression analysis

参数	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别	2.271(1.028,5.020)	0.043		
心衰病程	1.006(0.997,1.014)	0.186		
血肌酐	1.009(1.001,1.017)	0.024	1.009(1.000,1.017)	0.039
心房颤动	2.015(1.137,3.571)	0.016		
糖尿病	1.994(1.004,3.959)	0.049		
LBBB	0.603(0.355,1.023)	0.061		
LVEF	0.939(0.882,0.998)	0.044		
LAD	1.027(0.992,1.063)	0.131		
SPAP	1.021(1.007,1.036)	0.004	1.016(1.001,1.031)	0.033
MR改善	0.418(0.244,0.717)	0.002	0.465(0.268,0.807)	0.006

左心室收缩不同步的患者中约有 40% 合并 FMR, CRT 作为一种公认的推荐治疗方法, 能使乳头肌协调收缩, 改善左心室不同步收缩, 减少 LVESV 和二尖瓣隆起面积, 改善 FMR<sup>[7,11]</sup>, 但仍有约三分之一的患者表现为 CRT 无反应<sup>[12]</sup>。Binda 等<sup>[13]</sup> 纳入 198 例 CRT 植入患者, 分别采集基线和术后 9 个月超声心动图。基线无或轻度 MR 组和中重度 MR 组的 CRT 反应率分别为 73% 和 75% ( $P = 0.76$ ), 两组基线至术后 9 个月 LVEF  $[(12 \pm 12)\% : (13 \pm 11)\%, P = 0.41]$  增长和 LVESV 减少  $[(-64 \pm 57) \text{ mL} : (-60 \pm 50) \text{ mL}, P = 0.78]$  的变化相似。进一步分析术后 9 个月 MR 程度, 中重度 MR 患者的 CRT 反应率明显低于无或轻度 MR 组 (41% : 79%,  $P = 0.001$ )。本研究结果与上述类似, 但本文中基线无或轻度 MR 组左心室逆重构较中重度 MR 组更加显著, 可能与 MR 分组标准及随访时间不同有关。Upadhyay 等<sup>[14]</sup> 研究认为, 基线 MR 程度及 CRT 术后 MR 改善与 CRT 患者术后不良事件发生相关, 且术后 MR 改善 >1 级的患者比 MR 改善 1 级、无改善或 MR 恶化的预后更好 ( $HR = 0.73, P < 0.001$ )。也有研究认为, 基线 MR 程度与 CRT 患者预后无关<sup>[14-15]</sup>。这一分歧可能是由于各研究对基线 MR 程度分组差异所造成的。本研究中 CRT 术后 MR 改善患者 CRT 反应率明显较高, 主要终点事件发生风险显著降低, 从机制上看, MR 改善是由于 CRT 后左心室逆重构使瓣膜下牵拉力降低, 术中可将左心室电极导线置于标测最延迟或 QLV 区域, 实现 MR 更大的改善<sup>[14]</sup>。

本研究表明, 术后 MR 变化不同, CRT 反应性存在差异, MR 改善、SPAP 和血清肌酐水平是非缺血性心肌病 CRT 患者预后的独立影响因素。本研究主要局限性在于非随机化设计、单中心研究, 结论需要更大样本的研究来明确。在临床实践中, 尽管一部分患者已应用优化的药物治疗方案, 甚至接受 CRT, 但 MR 持续存在, 外科或介入瓣膜干预可能会进一步改善其临床症状和预后。

#### 参考文献

- [1] Kaneko H, Suzuki S, Uejima T, et al. Prevalence and the long-term prognosis of functional mitral regurgitation in Japanese patients with symptomatic heart failure[J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(6): 801-807.
- [2] Van Assche L, Ricciardi MJ. Functional mitral regurgitation: an interventional cardiologist's perspective[J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26(5): 230-238.
- [3] Onishi T, Onishi T, Marek JJ, et al. Mechanistic features associated with improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy and their relation to long-term patient outcome[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(4): 685-693.
- [4] Stefan L, Sedláček K, Černá D, et al. Small left atrium and mild mitral regurgitation predict super-response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Europace*, 2012, 14(11): 1608-1614.
- [5] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 252-289.
- [6] Goliash G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1): 39-46.
- [7] Karaca O, Cakal B, Omaygenc MO, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on mitral valve geometry: a novel aspect as "reversed mitral remodeling"[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(7): 1029-1040.
- [8] Yoshida S, Fukushima S, Miyagawa S, et al. The adaptive remodeling of the anterior mitral leaflet and chordae tendineae is associated with mitral valve function in advanced ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(5): 959-967.
- [9] van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N, et al. Effect of functional mitral regurgitation on outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy for heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(1): 75-83.
- [10] Mihos CG, Santana O, Yucel E, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular and mitral valve geometry and secondary mitral regurgitation in patients with left bundle branch block[J]. *Echocardiography*, 2019, 36(8): 1450-1458.
- [11] Liang YJ, Zhang Q, Fung JW, et al. Different determinants of improvement of early and late systolic mitral regurgitation contributed after cardiac resynchronization therapy[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(11): 1160-1167.
- [12] 吴梅琼, 林亚洲, 陈林, 等. 左束支起搏在心脏再同步治疗的初步应用经验[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4): 367-370.
- [13] Binda C, Menet A, Appert L, et al. Time course of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: Impact on long-term outcome beyond left ventricular reverse remodeling[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018, 111(5): 320-331.
- [14] Upadhyay GA, Chatterjee NA, Kandala J, et al. Assessing mitral regurgitation in the prediction of clinical outcome after cardiac resynchronization therapy[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(6): 1201-1208.
- [15] Cipriani M, Lunati M, Landolina M, et al. Prognostic implications of mitral regurgitation in patients after cardiac resynchronization therapy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 1060-1068.