

# 慢性心力衰竭患者植入心肌收缩力调节器 8例临床分析

郑宁宁<sup>1</sup> 付永兵<sup>1</sup> 徐明珠<sup>1</sup> 凌琳<sup>1</sup> 蒋廷波<sup>1</sup> 薛枫<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨心肌收缩力调节器(CCM)对慢性心力衰竭的临床疗效。方法:回顾性分析2022年5月—2023年5月在苏州大学附属第一医院内科植入CCM的8例慢性心力衰竭患者的临床资料,比较其术前与术后6个月左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左房内径(LAD)、肺动脉压收缩压(PASP)、NYHA心功能分级的差异,同时观察患者的临床症状变化。结果:与术前相比,患者植入CCM6个月后的所有观察指标均有所改善:LVEF从术前的 $(25.6 \pm 4.7)\%$ 提高至 $(35.6 \pm 5.6)\%$  $(t = -7.5, P < 0.05)$ ;LVEDD从 $(70.0 \pm 2.4)$  mm降至 $(65.1 \pm 3.9)$  mm $(t = 4.2, P < 0.05)$ ;LAD从 $(53.0 \pm 6.2)$  mm降至 $(48.4 \pm 7.0)$  mm $(t = 2.1, P > 0.05)$ ,PASP从 $[27.0(19.5, 37.8)]$  mmHg降至 $[23.5(19.8, 26.8)]$  mmHg $(1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}, Z = -1.7, P > 0.05)$ 。所有患者都达到了NYHA心功能II级,胸闷、气喘等症状均得到明显改善。结论:CCM可有效提高慢性心力衰竭患者的LVEF并逆转心室重构。

**[关键词]** 慢性心力衰竭;心肌收缩力调节器;左室射血分数;左室舒张末期内径

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.014

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** B

## Clinical analysis of eight patients with chronic heart failure implanted with cardiac contractility modulation

ZHENG Ningning FU Yongbing XU Mingzhu LING Lin JIANG Tingbo XUE Feng  
(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou,  
Jiangsu, 215006, China)

Corresponding author: XUE Feng, E-mail: szlongman@126.com

**Abstract Objective:** To explore the clinical efficacy of cardiac contractility modulation (CCM) in patients with chronic heart failure. **Methods:** This study retrospectively analyzed the clinical data of eight patients with chronic heart failure who underwent CCM implantation in the Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Soochow University from May 2022 to May 2023. The differences in left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left atrium diameter (LAD), pulmonary artery systolic pressure (PASP), and NYHA functional classification before and after 6 months of treatment were compared to observe changes in clinical symptoms. **Results:** Compared to pre-implantation, all observed indicators of patients improved six months after CCM implantation; LVEF increased from  $(25.6 \pm 4.7)\%$  to  $(35.6 \pm 5.6)\%$  $(t = -7.5, P < 0.05)$ , LVEDD decreased from  $(70.0 \pm 2.4)$  mm to  $(65.1 \pm 3.9)$  mm $(t = 4.2, P < 0.05)$ , LAD decreased from  $(53.0 \pm 6.2)$  mm to  $(48.4 \pm 7.0)$  mm $(t = 2.1, P > 0.05)$ , and PASP decreased from  $[27.0(19.5, 37.8)]$  mmHg to  $[23.5(19.8, 26.8)]$  mmHg $(Z = -1.7, P > 0.05)$ . All patients reached NYHA functional classification II. Symptoms such as chest tightness and dyspnea showed significant improvement. **Conclusion:** CCM effectively improves the left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and reverses ventricular remodeling.

**Key words** chronic heart failure; cardiac contractility modulation; left ventricular ejection fraction; left ventricular end-diastolic dimension

慢性心力衰竭(心衰)是各种心血管疾病的晚期表现,同时也是医学领域未解难题<sup>[1]</sup>。即便接受最佳药物治疗,心衰患者的预后和生活质量仍不

佳,5年病死率高达50%<sup>[2-3]</sup>。近年来针对心衰的医疗器械治疗如植入式除颤器(implantable cardioverter-defibrillators, ICD)和心脏再同步化疗法(cardiac resynchronization therapy, CRT)等取得显著进展。ICD能够改善重度射血分数降低心衰

<sup>1</sup>苏州大学附属第一医院心血管内科(江苏苏州,215006)  
通信作者:薛枫, E-mail: szlongman@126.com

(HFrEF)患者的生存率,但并不能有效改善临床症状,且对晚期心衰患者的预后影响较小<sup>[4]</sup>。CRT能改善患者心衰症状、减少住院时间并提高生存率<sup>[5]</sup>。然而,只有三分之一的心衰患者符合植入CRT指征,且约有30%的患者植入CRT后心衰症状并未改善<sup>[6-8]</sup>。同时,对于QRS间期正常或略有延长(<130 ms)的患者而言,使用CRT的益处并不明显,甚至可能增加病死率<sup>[9]</sup>。

近年来,针对左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)介于25%~45%、QRS间期<130 ms的慢性心衰患者,出现了一种新疗法——植入心肌收缩力调节器(cardiac contractility modulation, CCM)。这一疗法是以类似起搏器的植入装置为基础,能在心肌细胞动作电位的绝对不应期施加电刺激,从而增强心肌收缩力。该系统于2001年在意大利首次应用于临床,2021年中国国家药品监督管理局批准了CCM在临床的应用。现将我院CCM的临床应用情况做一总结。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性分析2022年3月—2023年3月在苏州大学附属第一医院心内科植入CCM的8例慢性心衰患者的临床资料。所有患者在术前接受了至少3个月临床指南推荐的心衰最佳药物治疗,且心电图QRS间期<130 ms, LVEF≤45%,纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功

能分级Ⅱ~Ⅲ级。本研究获得了苏州大学附属第一医院伦理委员会的批准(No:2023509)。

### 1.2 临床资料收集

收集患者的一般临床基线资料(包括年龄、性别、心功能分级、血压、既往病史等)、心脏超声、心电图、CCM植入术中相关数据以及术后1周、1个月、3个月及6个月的临床随访资料。

### 1.3 CCM设备及植入流程

用于治疗CCM设备与传统心脏起搏器类似,但该装置不具备心脏起搏或抗心律失常功能。CCM植入方法与起搏器类似。一般通过右侧锁骨下静脉或腋静脉植入,左侧血管以备将来需要植入ICD或CRT。2根心室主动电极均固定于室间隔,1根位于高位室间隔(RV电极),另一根位于低位室间隔(LS电极),RV电极和LS电极至少相距2 cm。随后对设备参数进行测试,包括感知、阈值和阻抗等,标准与起搏器相同。如果患者感到不适或参数不佳,则调整电极的植入位置。由于两例患者在CCM植入术中同时植入ICD,而CCM会产生较大的电压信号(5~7.5 V),因此需要进行CCM与ICD之间的干扰测试。术后心电图可见CCM放电信号,且CCM与ICD之间并未出现相互干扰的现象。根据患者的耐受性,CCM每天的刺激总时长为7 h,按CCM工作1 h、停止刺激3.4 h的比例平均分布在24 h内。CCM的电压设置在6.5~7.5 V。具体的CCM参数设置见表1。

表1 CCM参数设置  
Table 1 CCM parameters

患者编号	RV 电极			LS 电极			CCM 脉冲 电压/V
	感知/mV	阈值/V	阻抗/ $\Omega$	感知/mV	阈值/V	阻抗/ $\Omega$	
1	17	0.5	620	17	0.5	740	6.5
2	8.5	0.8	489	9.4	0.7	550	7.5
3	>20	0.5	880	>20	0.6	1002	7.5
4	>20	0.3	580	>20	0.2	640	6.5
5	>20	0.6	980	>20	0.7	1100	6.5
6	12	0.4	920	>20	0.4	1200	7
7	>20	0.5	880	>20	0.5	900	6.5
8	>20	0.6	980	18	0.8	840	6

### 1.4 观察指标

术前以及术后1周、1个月、3个月及6个月的LVEF、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心房内径(left atrium diameter, LAD)、肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)、NYHA心功能分级及临床症状。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。对于符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 描述,治疗前后差异比较采用配对 $t$ 检验。非正态分布的计量资

料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,治疗前后差异性比较采用Wilcoxon符号秩检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般基线数据

共纳入8例慢性心衰患者,其中男7例,女1例,平均年龄(62.0±10.1)岁;心衰病程1~10年;缺血性心肌病1例,非缺血性心肌病7例;NYHA心功能分级Ⅲ级6例,Ⅱ级2例;LVEF 25%~32% 4例, LVEF<25% 4例;QRS波宽度均在90~128 ms;4例合并心房颤动(房颤);5例肺动脉压



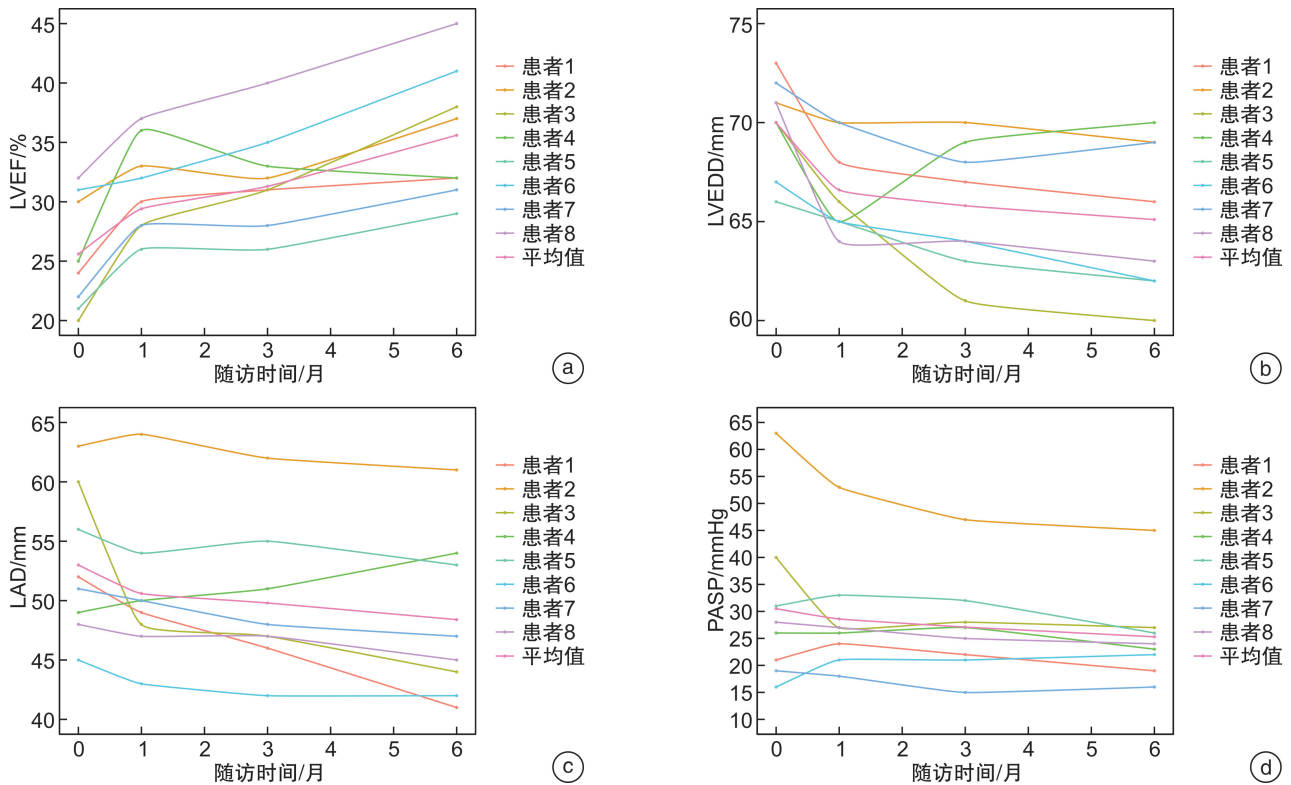


图1 LVEF、LVEDD、LAD及PASP在随访期间的变化趋势

Figure 1 Changes in LVEF, LVEDD, LAD, and PASP during follow-up period

### 3 讨论

CCM是一种针对心衰的新兴治疗方案,多项临床研究探讨了CCM在心衰患者中的应用。FIX-HF-3研究首次指出植入CCM设备可提高心衰患者的LVEF<sup>[10]</sup>。随后进行的一系列随机临床试验(FIX-HF-4<sup>[11]</sup>、FIX-HF-5<sup>[12]</sup>、FIX-HF-5C<sup>[13]</sup>)进一步证实,植入CCM设备可改善心衰患者的生活质量、NYHA心功能分级和6 min步行距离(6MWD)。本研究中8例患者在植入CCM设备6个月后LVEF均得到显著改善,LVEDD、LAD和PASP呈下降趋势,心功能和临床症状也得到了改善,与前述研究结果一致。此外,对于LVEF<25%的患者,植入CCM设备可能带来更显著的益处,这与CCM-REG研究结果一致<sup>[14]</sup>。长期使用CCM能够逆转心脏重构,这种效应在非缺血性心肌病的心衰患者中更加明显<sup>[15-16]</sup>。本研究仅包含1例缺血性心肌病患者,CCM的治疗效果是否因心衰的病因(即缺血性与非缺血性)而有所不同,还需进一步探究。CCM释放的刺激信号对纤维化组织无效,若电极植入纤维化区域,不但无法发挥CCM的治疗作用,反而可能导致室间隔穿孔<sup>[17]</sup>。心脏磁共振成像(CMR)技术可显示缺血性心肌病心肌纤维化的部位和程度,进而辅助CCM电极的定位与调整,确保治疗的有效性和安全性。

第1代CCM由1个带电池的植入式脉冲发生器和3根经静脉导线组成,其中1根导线位于右心

房,当检测到心电活动后为避免诱发恶性心律失常有时会抑制CCM释放脉冲信号。故心衰合并房颤的患者因丧失心房敏感性而被认为不适合植入3导线CCM。FIX-HF-5C2研究证实,最新版本的双导线CCM设备具有与3导线CCM相似的安全性和有效性,为合并房颤的心衰患者提供了应用CCM的可能<sup>[18]</sup>。本研究两例房颤患者植入CCM的同时植入了ICD,术后未出现CCM与ICD相互干扰的情况,且未出现不适当的电刺激。目前少见关于CCM引发心律失常的报道,本研究通过术后动态心电图监测,未观察到室性和房性期前收缩数量的显著增加。荟萃分析显示,CCM组与对照组全因死亡率无显著差异(3.2% vs 2.8%,  $P = 0.69$ )<sup>[19]</sup>。因此,CCM设备在慢性心衰合并房颤的患者中安全有效,并且不影响ICD工作。

CCM在心衰中的作用机制尚未完全明确,其可能的机制包括:①提高心肌细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度:CCM释放的电刺激能够有效地激活更多的兰尼碱受体和L型钙通道,并延长其开放时间,这一作用会导致心肌细胞内 $Ca^{2+}$ 流入增加,并提高肌浆网 $Ca^{2+}$ 负荷,从而增强心肌细胞的收缩力<sup>[20]</sup>;②促进磷蛋白的磷酸化:磷蛋白是一种位于细胞内的蛋白质,在未磷酸化状态下会与肌浆网中的 $Ca^{2+}$ -ATP酶结合,抑制该酶的活性,经过数分钟的CCM电刺激后,从电极附近区域采集的组织样本中观察到磷蛋白的磷酸化水平显著升高,而磷酸化的磷蛋白

会从  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶中解离,增强后者聚集  $\text{Ca}^{2+}$  的能力,进一步加强心肌收缩力<sup>[21]</sup>;③CCM 能够促使一些心脏生物标志物如利钠肽、肌钙蛋白复合体等蛋白的基因表达恢复至接近正常水平<sup>[22]</sup>;④CCM 还可影响金属蛋白酶的表达,减轻心肌纤维化的程度。未来,需要更多的研究进一步阐明 CCM 治疗心衰的机制。

综上,CCM 能增强心肌收缩力,提高 LVEF,有助于缓解胸闷、呼吸困难等症状。此外,该设备还具有可调节性,医师可根据患者的具体病情调整设备参数,实现最佳的治疗效果。值得注意的是,植入 CCM 可能会引发手术相关的感染、出血等。同时,本研究使用的 CCM 设备不具备心脏起搏或抗心律失常的功能,其应用范围受到限制。值得一提的是,目前已有结合植入型心律转复除颤器/抗心动过缓起搏功能的最新版 CCM 在进行上市前的临床研究阶段,以期弥补现有设备的不足。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张班,刘晓刚,胡立群.射血分数保留的心力衰竭研究新进展[J].临床心血管病杂志,2022,38(4):271-275.
- [2] Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):1306-1325.
- [3] 王华,刘宇佳,杨杰孚.心力衰竭流行病学[J].临床心血管病杂志,2023,39(4):243-247.
- [4] Rorris FP, Antonopoulos CN, Kyriakopoulos CP, et al. Implantable cardioverter defibrillators in left ventricular assist device patients: Alpha systematic review and meta-analysis [J]. J Heart Lung Transplant, 2021, 40(10):1098-1106.
- [5] Plata-Corona JC, Solis-Jimenez F, Flores-Flamand M, et al. Response predictors to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: a 10-year-cardiovascular center experience[J]. Arch Cardiol Mex, 2024, 94(1):15-24.
- [6] Cappannoli L, Scacciavillani R, Rocco E, et al. Cardiac contractility modulation for patient with refractory heart failure: an updated evidence-based review [J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(2):227-235.
- [7] Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide[J]. Eur Heart J, 2017, 38(19):1463-1472.
- [8] Nakai T, Ikeya Y, Kogawa R, et al. Cardiac resynchronization therapy: Current status and near-future prospects[J]. J Cardiol, 2022, 79(3):352-357.
- [9] Wang G, Zhao Z, Zhao S, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on patients with heart failure and narrow QRS complexes: a meta-analysis of five randomized controlled trials[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2015, 44(1):71-79.
- [10] 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(4):H1119-1123.
- [11] Rastogi S, Mishra S, Zaca V, 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(4):230-237.
- [12] 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(8):650-655.
- [13] Borggrefe MM, Lawo 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.
- [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] Kuschyk J, Stach K, Tulumen E, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: First single-center experience with other cardiac implantable electronic devices [J]. Heart Rhythm, 2015, 12(11):2230-2238.
- [16] Fastner C, Yucecel G, Rudic B, et al. Cardiac Contractility Modulation in Patients with Ischemic versus Non-ischemic Cardiomyopathy: Results from the MAINTAINED Observational Study [J]. Int J Cardiol, 2021, 342:49-55.
- [17] Ansari U, Overhoff D, Burkhoff D, et al. Septal myocardial scar burden predicts the response to cardiac contractility modulation in patients with heart failure [J]. Sci Rep, 2022, 12(1):20504.
- [18] Wiegand P, Chan R, Jost C, et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study[J]. Circ Heart Fail, 2020, 13:e006512.
- [19] Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, 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.
- [20] Feaster TK, Casciola M, Narkar A, et al. Acute effects of cardiac contractility modulation on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. Physiol Rep, 2021, 9(21):e15085.
- [21] Masarone D, Kittleson MM, D'Onofrio A, et al. Basic science of cardiac contractility modulation therapy: Molecular and electrophysiological mechanisms [J]. Heart Rhythm, 2024, 21(1):82-88.
- [22] Talha KM, Anker SD, Burkhoff D, et al. Role of Cardiac Contractility Modulation in Heart Failure With a Higher Ejection Fraction [J]. J Card Fail, 2022, 28(12):1717-1726.