

心脏收缩力调节器应用研究进展

刘英明 曹毅 陈宇 王丽华 李田昌

【摘要】 慢性心力衰竭是一个逐渐恶化的病理生理过程, 优化药物治疗不能逆转疾病进展。研究证实心脏收缩力调节器 (CCM) 可以增强心力衰竭患者的心肌收缩力, 改善心功能, 逆转心肌重构, 增加活动耐力, 改善生活质量。该文对 CCM 概念、动物实验以及临床研究进行综述。

【关键词】 心力衰竭; 心脏收缩力调节器; 非兴奋性刺激; 高峰耗氧量; 心脏再同步治疗

Research progress on application of cardiac contractility modulator Liu Yingming, Cao Yi, Chen Yu, Wang Lihua, Li Tianchang. Department of Cardiology, Navy General Hospital of PLA, Beijing 100048, China
Corresponding author, Li Tianchang, E-mail: ltc909@yahoo.cn

【Abstract】 Chronic heart failure is a gradually deteriorating pathophysiological process. Modifying medical therapy fails to reverse the disease progression. Relevant studies have demonstrated that cardiac contractility modulator (CCM) strengthens cardiac muscular contraction, improves heart function, reverses cardiac remodeling, increases activity tolerance and enhances quality of life in patients with chronic heart failure. This present paper summarizes the concept of CCM, animal experiments and clinical trials related to CCM.

【Key words】 Heart failure; Cardiac contractility modulator; Non-excitatory stimulation;
Peak oxygen consumption; Cardiac resynchronization therapy

慢性心力衰竭是一个逐渐恶化的病理生理过程, 优化药物治疗 (OMT) 不能逆转疾病进展, 预后差。近年研究证实心脏收缩力调节器 (CCM) 可以增强心力衰竭患者的心肌收缩力、改善心功能、逆转心肌重构, 给慢性心力衰竭的治疗带来了新的希望^[1]。本文对 CCM 概念、动物实验以及临床研究进行综述。

一、CCM 概念

1. 绝对不应期刺激的正性肌力作用

1971 年 Rogel 等^[2]在犬动物模型中发现, 在心脏绝对不应期给予刺激可改善心肌兴奋性。CCM 信号在绝对不应期发放 (大约在 QRS 波起始后 30 ms), 由于是在绝对不应期刺激, 不会引起新的电和机械活动, 因此 CCM 信号也称非兴奋性刺激, 不会打断正常传导顺序, 也不会触发室性心律失常。

CCM 发挥正性肌力作用可能与肌浆网钙离子释放有关。Brunckhorst 等^[3]以离体兔乳头肌作为对象进行研究证实兰尼碱可减弱 CCM 引起的心肌收缩力, 提示其机制和肌浆网兰尼碱受体介导的钙

离子释放相关。Imai 等^[4]在犬心力衰竭模型中发现在 CCM 信号发放数分钟内, 从室间隔 CCM 刺激位置临近区域所取的组织受磷蛋白磷酸化增加。磷酸化的受磷蛋白可以降低对肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶的抑制作用, 使细胞内 Ca^{2+} 水平升高, 心肌收缩力增强。

CCM 刺激的急性正性肌力作用也可能与 $\beta 1$ 受体激活有关。Winter 等^[5]在离体灌注的兔心脏中发现 CCM 能够引起左心室压力明显增加, 同时, 在冠状静脉流出液中去甲肾上腺素浓度升高 (平均 $46 \pm 9 \text{ pg/ml}$), 灌注液中增加美托洛尔后左心室压力增加消失, 这表明正性变力作用是 $\beta 1$ 受体依赖的。

2. CCM 系统组成

目前的 CCM 是来自于美国 Impulse Dynamics 公司的 Optimizer 系统 (Optimizer IV), 其工作原理是在心肌绝对不应期发放一双向强刺激。Optimizer 系统包括一个可充电的脉冲发生器、一根右心房电极和两根右心室主动固定电极, 体外程控仪和充电器组成。脉冲发生器大小与埋藏式心脏转复

除颤器脉冲发生器相当,可通过体外程控仪进行参数的设置。CCM 释放的能量是标准起搏信号的 50 ~ 100 倍。脉冲发生器电池是可充电的锂离子电池,患者配有充电器,每次充电时间约需 90 min,建议每周充电 1 次。

3. 植入过程

植入过程与起搏器类似。心房电极用来感知,植入方式与起搏器和除颤器相同。心室电极植入部位是右侧室间隔,用来感知局部电活动以及发放刺激信号,要求两根电极至少距离 2 cm。第一个心室电极监测到局部电活动后第二个心室电极发放刺激信号,如果监测到可疑异位激动或是房颤时停止发放刺激,感知到连续 3 个正常窦性激动后重新开始发放刺激。

4. 适应证

目前慢性心力衰竭指南中没有关于 CCM 的适应证。一般认为植入 CCM 应符合以下条件:①尽管 OMT 心功能仍然为Ⅲ级或不卧床的Ⅳ级(NYHA);②LVEF 为 25% ~ 45%;③窦性心律;④窄 QRS 波(持续时间 ≤ 130 ms)^[6]。

二、动物实验

Morita 等^[7]对犬心力衰竭模型进行短期研究表明,在给予持续 6 h 的 CCM 刺激后,LVEF 和搏出量都得到明显改善,而对照组无明显改变。随后对犬的动物模型进行了 CCM 治疗慢性心力衰竭的长期研究发现 CCM 治疗 3 个月后,LVEF 明显上升并且心肌重构显著逆转^[8]。Rastogi 等^[9]发现,CCM 治疗 3 个月能有效纠正心力衰竭犬心室肌细胞骨架蛋白及基质金属蛋白酶(MMP)的异常表达,从而逆转左心室重构。

Imai 等^[4]在犬心力衰竭模型中发现 CCM 刺激仅仅数小时后,临近刺激位置区域肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶基因表达增加。长期刺激在远离区域也有同样变化。 $\beta 1$ 肾上腺素能受体和兰尼碱受体水平在 CCM 组也升高。脑利钠肽基因在慢性心力衰竭时表达增加,CCM 刺激后,脑利钠肽 mRNA 的表达正常化,伴随脑利钠肽水平显著降低。电磁场可以干扰 DNA 分子中的电子,特别是氢键中的电子,可能改变基因功能。相信基因调变和随后的生化反应随电磁场的频率、刺激持续的时间和类型而变化^[10]。CCM 长期应用后,左心室舒张末期容积和收缩末期容积减小,LVEF 升高,左心室整体功能改善,与脑利钠肽下降也有关系。心力衰竭时 MMP 上调,CCM 长期治疗发挥作用的另一方式可

能抑制 MMP 过度表达。在心力衰竭心脏组织学分析时发现,CCM 长期治疗减少 MMP 上调,伴随心肌纤维化密度降低。

三、临床研究

Pappone 等^[11]进行了首个关于 CCM 的长期临床研究,总共入选 13 例药物难治性心力衰竭患者(NYHA Ⅲ级),在首个 8 周内 CCM 每日发放 3 h,在随后的 24 周内每日发放 7 h。结果发现 LVEF 由 $(22.7 \pm 7.0)\%$ 上升至 $(28.7 \pm 7.0)\%$ 。

FIX-HF-4 是一个随机、双盲、双交叉研究,纳入了 168 例 LVEF $< 35\%$ 的心力衰竭患者(NYHA Ⅱ或Ⅲ),CCM 治疗 3 个月后高峰摄氧量(Peak VO_2)增加 $0.6 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,明尼苏达心力衰竭生活质量评分(MLWHFQ)降低 3 分,证明 CCM 治疗有效^[12]。报告最多的不良事件是心力衰竭失代偿、心房颤动、植入部位出血和肺炎。在打开和关闭 CCM 期间,不良事件报告没有明显差异。

FIX-HF-5 是迄今为止关于 CCM 的最大规模临床试验,囊括了美国近 50 家单位^[13]。试验包括了 428 例尽管给予 OMT,心功能仍然Ⅲ-Ⅳ级(NYHA)的心力衰竭患者,QRS 波窄(平均 101 ms),LVEF $< 35\%$ (平均 25%)。按照 1:1 模式,患者随机分为 OMT + CCM 组($n = 215$)和单独应用 OMT 组($n = 213$)。主要安全终点是 12 个月的全因死亡率和全因住院率。有效性终点包括 6 个月时与基线比较的运动耐量和生活质量改变,通过非劣效比较评估。运动耐量通过无氧阈值和 Peak VO_2 反映。对治疗有反应的患者定义为无氧阈值增加超过 20% 的患者,主要有效性终点是比较每组对治疗有反应者占的百分比。研究达到了安全终点,在近 1 年随访后,OMT 组报告了 103 例不良事件(52%),OMT + CCM 组报告了 112 例不良事件(48%),没有统计学差异。由于无氧阈值变化在 2 组之间没有统计学差异,研究没有达到有效性终点。但二级有效性终点 Peak VO_2 和 MLWHFQ 在 CCM 组都有改善。OMT + CCM 组的 Peak VO_2 量增加了 $0.7 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, $P = 0.024$;MLWHFQ 降低了 9.7 分($P < 0.01$)。对 LVEF 为 25% ~ 45% 患者的亚组分析表明一级和二级有效性终点都达到了。FIX-HF-5C 研究将重点关注 CCM 在这一人群的有效性^[6]。

Röger 等^[14]对 2002 年 12 月至 2013 年 5 月间 CCM 治疗的 70 例心力衰竭患者进行了随访研究,

在基线和随访时记录 12 导联心电图, 测量 QRS 波持续时间。平均随访 2.8 年, QRS 波时间从基线到随访时没有改变 (从 112.0 ms 到 112.9 ms, $P > 0.05$)。作者得出的结论是 CCM 治疗能预防心力衰竭时慢性心室除极延迟, 支持长期 CCM 治疗的安全性, 长期益处可能在于维持 QRS 波持续时间。Giallauria 等^[15] Meta 分析表明, 与对照组相比, CCM 治疗能明显改善峰耗氧量, 6 min 步行距离和生活质量。

由于是在绝对不应期刺激, CCM 无致心律失常性。长期应用 CCM 改善左心室收缩功能, 逆转重构, 对避免心律失常的发生会有有利作用。Yu 等^[1]发现应用 CCM 后左室收缩末期容积明显减少、LVEF 明显上升, 24 h 动态心电图显示室性期前收缩无改变, 提示 CCM 治疗有效且无致心律失常作用。但也有动物实验发现 CCM 降低室颤阈值^[16]。

四、展 望

虽然对符合适应证的人群, 心脏再同步化 (CRT) 治疗能提高心脏泵血功能, 改善生活质量和运动耐量, 降低住院率和死亡率。但符合 CRT 指征的患者大约只占所有心功能不全患者的 70%, 且接受 CRT 的患者还有 25% 对治疗无反应^[17]。CCM 发挥作用不依赖 QRS 持续时间延长, 而且可用于对 CRT 无反应的患者^[18]。CCM 增加心肌收缩力, 但不增加心肌耗氧量, 也不产生致心律失常作用, 可能成为慢性心力衰竭器械治疗的新选择^[19]。但 CCM 仍然需要大规模临床试验证实其治疗心力衰竭的长期安全性和有效性。

参 考 文 献

- [1] Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Yip GW, Lam YY, Chan A, Burkhoff D, Lee PW, Fung JW. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2 (12): 1341-1349.
- [2] Rogel S, Hasin Y. Increased excitability of the heart induced by electrical stimulation in the absolute refractory period. *Chest*, 1971, 60 (6): 578-582.
- [3] Brunckhorst CB, Shemer I, Mika Y, Ben-Haim SA, Burkhoff D. Cardiac contractility modulation by non-excitatory currents: studies in isolated cardiac muscle. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8 (1): 7-15.
- [4] Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC, Mika Y, Rousso B, Burkhoff D, Ben-Haim S, Sabbah HN. Therapy with cardiac contractility modulation electrical sig-

- nals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (21): 2120-2128.
- [5] Winter J, Brack KE, Ng GA. The acute inotropic effects of cardiac contractility modulation (CCM) are associated with action potential duration shortening and mediated by $\beta 1$ -adrenoceptor signalling. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51 (2): 252-262.
- [6] Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, Hasenfuss G, Kuck KH, Boscardin J, Gibbons R, Burkhoff D; FIX-HF-5C Investigators and Coordinators. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. *J Card Fail*, 2015, 21 (1): 16-23.
- [7] Morita H, Suzuki G, Haddad W, Mika Y, Tanhehco EJ, Sharov VG, Goldstein S, Ben-Haim S, Sabbah HN. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2003, 9 (1): 69-75.
- [8] Morita H, Suzuki G, Haddad W, Mika Y, Tanhehco EJ, Goldstein S, Ben-Haim S, Sabbah HN. Long-term effects of non-excitatory cardiac contractility modulation electric signals on the progression of heart failure in dogs. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6 (2): 145-150.
- [9] Rastogi S, Mishra S, Zacù V, Mika Y, Rousso B, Sabbah HN. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology*, 2008, 110 (4): 230-237.
- [10] Blank M, Goodman R. Initial interactions in electromagnetic field-induced biosynthesis. *J Cell Physiol*, 2004, 199 (3): 359-363.
- [11] Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, Agricola E, Maggi F, Buchmayr G, Moretti G, Mika Y, Ben-Haim SA, Wolzt M, Stix G, Schmidinger H. 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 Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15 (4): 418-427.
- [12] Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Rempis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborsky M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 2008, 29 (8): 1019-1028.
- [13] Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelaguru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*, 2011,

- 161 (2): 329-337.
- [14] Röger S, Michels J, Heggemann F, Stach K, Rouso B, Borggreffe M, Kuschyk J. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *J Electrocardiol*, 2014, 47 (6): 936-940.
- [15] Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life; an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2014, 175 (2): 352-357.
- [16] Winter J, Brack KE, Coote JH, Ng GA. Cardiac contractility modulation increases action potential duration dispersion and decreases ventricular fibrillation threshold via β_1 -adrenoceptor activation in the crystalloid perfused normal rabbit heart. *Int J Cardiol*, 2014, 172 (1): 144-154.
- [17] Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW, Hall WJ, Pfeffer MA, Moss AJ; MADIT-CRT Investigators. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome; multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2010, 122 (10): 985-992.
- [18] Nägele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2008, 10 (12): 1375-1380.
- [19] Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, Winbeck G, Fleck E, Sababeh HN. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail*, 2007, 13 (2): 137-142.

(收稿日期: 2015-11-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

