

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.04.004

心肌收缩力调节器的研究进展

沈月英 王楠 张玥

【摘要】 心肌收缩力调节器 (CCM) 是应用于心力衰竭患者的一种新的治疗方法, 其通过调节心肌细胞中钙离子的浓度以及调节自主神经功能来增强心肌收缩力, 从而改善心力衰竭患者的症状、运动耐受性、生活质量、心肌收缩力以及心室重塑, 并且不增加心肌耗氧量, CCM 尤其适用于 LVEF 为 35%~45% 的患者。CCM 的广泛应用可以给心力衰竭患者带来新的希望。该文对 CCM 的作用机制、适用人群、临床疗效及安全性进行综述, 以期为临床医师提供参考。

【关键词】 心肌收缩力调节器; 心力衰竭; 钙离子; 心脏辅助装置; 心脏再同步治疗

Cardiac contractility modulator: new hope for heart failure patients Shen Yueying[△], Wang Nan, Zhang Yue.[△] *First Clinical Medical School, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China*
Corresponding author, Wang Nan, E-mail: wangnan2015@163.com

【Abstract】 Cardiac contractility modulation (CCM) is a novel treatment method for patients with heart failure. It can enhance myocardial contractility by regulating the concentration of calcium ions in cardiomyocytes and modulating autonomic nerve function, thereby mitigating relevant symptoms, improving exercise tolerance, quality of life, myocardial contractility and ventricular remodeling in patients with heart failure, whereas it does not increase myocardial oxygen consumption. CCM is especially suitable for patients with a left ventricular ejection fraction of 35%~45%. Widespread application of CCM can bring new hope to patients with heart failure. In this article, the mechanism, indications, clinical efficacy and safety of CCM were reviewed, aiming to provide reference for clinicians.

【Key words】 Cardiac contractility modulation; Heart failure; Calcium ion; Heart-assist device; Cardiac resynchronization therapy

慢性心力衰竭 (CHF) 是各种心脏病的严重阶段和最终结局^[1]。心力衰竭患者的患病率逐渐升高, 流行病学显示, 美国大约有 620 万人罹患心力衰竭, 全球心力衰竭患病人数高达 3770 万^[2]。基于对 0.5 亿中国城镇职工医疗保险数据的调查发现, 我国心力衰竭标准化患病率 1.1%, 随着年龄增长, 心力衰竭患病率和发病率均明显增加。35 岁及以上人群心力衰竭患病率为 1.38%, 60~79 岁为 3.09%, 80 岁及以上达到 7.55%, 较先前的心力衰竭患病率明显增加^[3]。CHF 需要多种药物联合治疗, 目前针对心力衰竭患者的治疗包括药物治疗, 如 RAS 系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 等; 以及心脏植入型电子器械的使用, 主要包括心律转复除颤器和心脏再同步治

疗 (CRT)。新四联药物在之前的“金三角”基础上, 添加了 SGLT2i。三项大型临床试验证实三种 SGLT2i——恩格列净、卡格列净、达格列净均可减少心力衰竭的发生, 降低心血管疾病住院率和病死率, 且无论心力衰竭患者是否合并糖尿病均可受益^[45]。研究结果显示, 在不合并糖尿病的心力衰竭患者中口服 SGLT2i, 可使心血管病死率、心力衰竭住院率和全因病死率分别下降 38%、35% 和 32%^[6]。虽然药物治疗能改善症状, 降低死亡率, 但器械治疗作为心力衰竭的辅助治疗, 越来越多的临床试验和研究证实其可有效地降低心力衰竭患者的病死率, 逆转左心室重构, 改善生活质量。然而大约有 30% 的射血分数减低心力衰竭患者对 CRT 无反应^[78]。心肌收缩力调节器 (CCM) 作为一种新型的心脏辅助装置, 对于这部分 CRT

基金项目: 甘肃省中医药管理局常规课题 (GZKP-2020-11)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃中医药大学第一临床医学院 (沈月英); 730000 兰州, 甘肃省人民医院心内科干部病房 (王楠); 215008 苏州, 苏州大学 (张玥)

通信作者, 王楠, E-mail: wangnan2015@163.com

无反应的人群是有益的,CCM通过调节心肌细胞内的钙离子改善患者的心肌收缩力,同时也能改善心力衰竭患者的生活质量且不增加心肌耗氧量,尤其对射血分数在35%~45%的患者更加有益,因此CCM可作为一种新的治疗方案,应用于临床。先前在国内,CCM在临床上的应用较少,需要进一步研究其机制及观察其应用效果。本文对已发表的有关CCM文献进行了解读及分析,现将CCM的发展历史、适用人群、作用机制、临床疗效及安全性进行综述。

一、CCM的历史及发展

Wood等(1969年)第一次进行了关于CCM概念的研究,随后提出设想,认为这种信号是否可以通过类似起搏器的设备对心力衰竭患者进行治疗。20世纪90年代一项兔乳头肌和离体心脏以及犬CHF实验模型中,电刺激信号显示出正性肌力作用。在过去的20年,一系列使用各种模型的实验描述了伴随这种电刺激的心脏生理学的变化。这种刺激以及由此产生的收缩(心肌收缩)被称为CCM。

CCM由Optimizer智能设备提供。该系统由一个脉冲发生器和两个起搏器导线组成,使用类似于起搏器植入的技术放置。先前使用的是三导联装置系统,该装置不适用于永久性房颤的患者。但最近FDA批准了一种新的双导联装置,此双导联系统允许对房颤患者进行CCM治疗^[9]。在患有永久性房颤的心力衰竭患者中CCM治疗可能会改善临床症状和运动能力,但需要关注CCM治疗的总时间^[10]。CCM在绝对不应期内提供高输出双相(± 7.5 V)、长持续时间(20 ms)的电脉冲,不会在心肌细胞内引发新的动作电位,因此该疗法是非兴奋性的^[11]。CCM使用寿命一般在15年,其心脏电子设备的电磁干扰可能会导致治疗中止,从而降低心力衰竭治疗的有效性^[12-13]。2019年3月起,Optimizer[®]Smart已获得FDA的批准。目前CCM在中国、巴西、印度、澳大利亚等国家及中东地区被批准使用^[11]。

二、CCM的适用人群

CCM适用于同时满足以下条件的患者:
① NYHA III级状态; ② LVEF 25%~45%; ③ 无使用CRT指征; ④ QRS < 130 ms。其中CCM对于射血分数在35%~45%的患者作用尤为明显,且

CCM可改善患者的症状、运动耐受性、生活质量、心肌收缩力以及心室重塑^[14]。在整个队列中,随访1年和3年的生存率明显好于CHF全球组的荟萃分析(MAGIC)风险评分的预测^[15]。在一项关于缺血性心肌病(ICM)与非缺血性心肌病(NICM)应用CCM的观察性研究中,与ICM患者相比,NICM患者的LVEF和三尖瓣环平面收缩偏移的明显改善持续了相对较长的时间。关于双心室收缩功能的改善,NICM患者似乎特别受益于CCM治疗^[16]。在扩张型心肌病患者中,与最佳药物治疗相比,CCM植入在全因死亡率方面没有显示出明显变化^[17]。

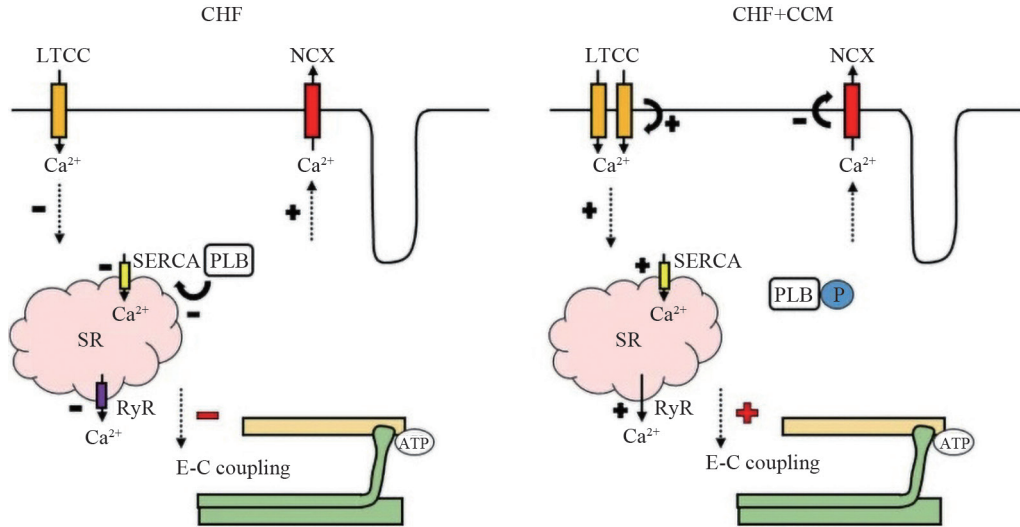
三、CCM增强心肌收缩力的机制

1. 钙离子对心肌细胞的作用

Bers等(2008年)认为心肌细胞的收缩依赖于细胞内 Ca^{2+} ,正常情况下当心肌细胞的肌膜去极化时,L型钙离子通道被激活,经通道内流的钙离子激活肌浆网上的钙释放通道——ryanodine受体(RyR),再引起肌浆网内的钙离子释放,钙离子扩散到细胞质以激活肌丝,引起心肌细胞收缩。心力衰竭时,与心力衰竭相关的细胞内 Ca^{2+} 稳态同位序通过干扰RyR2、肌浆网 Ca^{2+} -ATP酶(SERCA)途径和钠/钙交换蛋白(NCX)而导致收缩和舒张功能障碍(见图1)。CCM通过调节钙离子来增强心力衰竭患者的心肌收缩力,首先其钙离子瞬时增加可能是通过激活额外的RyR簇;单个RyR开放的持续时间或频率增加;或增加电导率。其次CCM可能会在动作电位的第2阶段(即绝对不应期)增加L型钙离子通道的开放或再激活,以增加钙离子的浓度。NCX转运 Ca^{2+} 的方向取决于电压,双相CCM脉冲可以启动NCX反向转运 Ca^{2+} ,增加 Ca^{2+} 内流,导致肌浆网的二次 Ca^{2+} 负荷。 Ca^{2+} 通过SERCA流入肌浆网(其活性由磷蛋白调节;未磷酸化的磷蛋白抑制SERCA,而磷酸化的磷蛋白消除了这种抑制作用),可能会增加肌浆网内的 Ca^{2+} 负荷。

2. 自主神经活动

心脏交感神经激活和去甲肾上腺素释放也可以介导CCM调节肌力。去甲肾上腺素的释放和 β_1 肾上腺素受体的同时激活是心脏左室肌力增加和与CCM急性相关的电生理改变的基础。肾上腺素能激活可能会刺激L型钙离子通道,促进肌浆网的钙释放,并通过刺激SERCA增加钙再摄取到肌



注：PLB 为膜磷蛋白；E-C coupling 为兴奋 - 收缩偶联。

图1 CCM 信号改变钙处理和改善收缩力的广泛机制^[18]

浆网。同时 CCM 诱导心室单相动作电位持续时间缩短的方式依赖于 β_1 -肾上腺素受体刺激，可能继发于交感神经纤维释放儿茶酚胺。

四、CCM 目前取得的疗效及安全性评价

Neelagaru 等（2006 年）评估了 CCM 的可行性和安全性，最终得出结论，在对照组（关闭 CCM）和治疗组（打开 CCM）中观察到 2 组患者 NYHA 和明尼苏达心力衰竭患者生活问卷（MLWHFQ）明显和持续改善，表明存在明显的安慰剂效应；治疗组的 6 分钟步行试验和通气无氧阈值有更大改善的趋势，但这些变化在统计学上并不明显。

Borggreffe 等（FIX-HF-4，2008 年）将纳入的患者分为第 1 组（CCM 治疗 3 个月，假治疗后 3 个月）和第 2 组（假治疗 3 个月，CCM 治疗后 3 个月）。结果显示 2 组在第一阶段评估中， VO_2 峰值的增加幅度相似，与设备是打开还是关闭无关，2 组患者的 MLWHFQ 均有改善，但第 1 组的改善更为明显，当第 1 组受试者从积极治疗过渡到虚假治疗时，MLWHFQ 峰值趋向于基线，而从虚假治疗过渡到积极治疗的第 2 组受试者则持续改善。然而，在研究的第二阶段，从假手术治疗过渡到积极治疗的受试者的 VO_2 峰值仍然增加，从积极治疗过渡到假手术的受试者， VO_2 峰值是下降的。积极治疗组与假治疗组相比，MLWHFQ 评分的平均值明显提高。6 分钟步行试验的变化与 VO_2 峰值的变化是平行的。

Abraham 等（FIX-HF-5，2011 年）将纳入的

患者分为 2 组，分别为 OMT+CCM ($n=215$)，单独 OMT ($n=213$)。24 周时，与对照组对比，CCM 组的通气无氧阈值、 VO_2 峰值、MLWHFQ、NYHA 功能分级在统计学和临床上有更大的改善，且患者的病死率和各种原因住院的比例有所下降。并且接受治疗的 LVEF $\geq 25\%$ 患者比 LVEF $< 25\%$ 的患者有更好的反应。

FIX-HF-5C（2018 年）实验纳入了 160 例患者，随机接受持续药物治疗（对照组）或 CCM（治疗组）24 周。结果显示达到了主要终点（ VO_2 峰值），并且改善了患者的生活质量以及 6 分钟步行实验。其中 LVEF $> 35\%$ 的患者改善最大，从而得出结论 CCM 是安全的，可提高心力衰竭患者组的运动耐力和生活质量^[19]。

FIX-HF-5C2（2020 年）研究对双导联 Optimizer 智能系统提供的的心脏收缩力调节的安全性、性能和有效性进行了评价。结果发现双导联系统能有效地传递与三导联系统相当数量的 CCM 信号（包括心房颤动患者），并且和三导联系统一样安全，并能改善 VO_2 峰值和心功能，NYHA 分级也有所改善，并且双导联系统与设备相关的不良反应较少^[9]。

CCM-REG 试验的主要终点是植入患者的 3 年生存率。研究表明，与西雅图心力衰竭模型和 MAGIC 评分的预期值相比，生存率均高于预期值，但并无统计学意义，并且在 CCM 植入后的 2 年内，无论初始 LVEF 的大小如何，患者的 NYHA 功能等级和生活质量都有明显改善，并且因 LVEF 住院

的人数明显减少。这项研究证实并扩展了CCM有效性和安全性^[20]。

五、小 结

CCM填补了心力衰竭治疗方面的部分空白,本文通过CCM的历史、适用人群、作用机理及目前的一些临床研究对CCM进行了综述。目前,还需要大量的临床试验以及更多的样本量来进一步证明CCM对心力衰竭患者的有效性及安全性。

参 考 文 献

- [1] 陈国伟. 药物治疗慢性心力衰竭的若干进展. 新医学, 2006, 37(11): 704-708.
- [2] Virani S S, Alonso A, Benjamin E J, et al. Heart Disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [4] Neal B, Perkovic V, Matthews D R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2099.
- [5] Wiviott S D, Raz I, Bonaca M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [6] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [7] Dulai R, Chilmeran A, Hassan M, et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac contractility modulation therapy? *Int J Clin Pract*, 2021, 75(1): e13646.
- [8] Daubert C, Behar N, Martins R P, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*, 2017, 38(19): 1463-1472.
- [9] 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. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(4): e006512.
- [10] Tint D, Florea R, Micu S. New generation cardiac contractility modulation device-filling the gap in heart failure treatment. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 588.
- [11] Borggrefe M, Mann D L. Cardiac contractility modulation in 2018. *Circulation*, 2018, 138(24): 2738-2740.
- [12] Rao I V, Burkhardt D. Cardiac contractility modulation for the treatment of moderate to severe HF. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18(1): 15-21.
- [13] Zink M D, Stunder D, Theiler T, et al. *In vivo* study of electromagnetic interference with cardiac contractility modulation devices at power frequency. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(17): e019171.
- [14] Tschöpe C, Kherad B, Klein O, et al. Cardiac contractility modulation: mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(1): 14-22.
- [15] Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7): 1160-1169.
- [16] Fastner C, Yuceel G, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation in patients with ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy: results from the MAINTAINED observational study. *Int J Cardiol*, 2021, 342: 49-55.
- [17] Nadeem M, Tariq E F, Aslam H M, et al. All-cause mortality outcomes of usage of cardiac contractility modulation in patients with dilated cardiomyopathy ineligible for cardiac resynchronization therapy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*, 2020, 12(9): e10627.
- [18] Patel P A, Nadarajah R, Ali N, et al. Cardiac contractility modulation for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(2): 217-226.
- [19] Abraham W T, Kuck K H, Goldsmith R L, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(10): 874-883.
- [20] Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, et al. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2922-2932.

(收稿日期: 2022-09-30)

(本文编辑: 杨江瑜)