

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.002

## 左心室内膜起搏对犬失同步化缺血性心力衰竭心电生理的影响\*

杜蕊<sup>1</sup>,丁立刚<sup>2</sup>,郑川艳<sup>1</sup>,刘玉珠<sup>1</sup>

(1.唐山工人医院心内一科,河北唐山 063000;2.中国医学科学院阜外心血管病医院心内科,北京 100037)

**[摘要]** 目的 研究失同步化缺血性心力衰竭在左心室内膜起搏下心电生理的变化。方法 应用左束支射频消融术和冠状动脉前降支结扎术建立 18 只健康犬缺血性心力衰竭模型。使用随机数字表法对 18 只健康犬进行分组,每组各 9 只。实验组行左心室内膜心脏再同步化治疗(CRT),对照组行假手术,术后 6 周检查心电图、超声心动图。结果 实验组左室射血分数明显高于对照组(38.32±6.08 vs. 30.62±8.96),失同步化指数显著低于对照组(35.99±5.25 vs. 78.21±7.02),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。实验组 QRS(60.58±7.43 vs. 68.33±8.01)、QTc(347.09±17.33 vs. 367.81±22.02)均显著短于对照组(均 $P<0.05$ );且 Tp-e(37.03±9.07 vs. 45.76±7.11)、ARI(162.33±22.06 vs. 187.21±23.87)均明显少于对照组(均 $P<0.05$ )。结论 左心室内膜起搏可以产生较好的电生理效应,达到有效的心脏再同步治疗目的。

**[关键词]** 心力衰竭;心脏再同步化治疗;左心室内膜起搏

**[中图分类号]** R541

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3460-03

## Impact of left ventricular endocardial pacing on cardiac electrophysiology of canine asynchrony ischemic heart failure\*

Du Rui<sup>1</sup>, Ding Ligang<sup>2</sup>, Zheng Chuanyan<sup>1</sup>, Liu Yuzhu<sup>1</sup>

(1. First Department of Cardiology, Tangshan Workers Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Cardiology, Fuwai Cardiovascular Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the cardiac electrophysiology changes of canine asynchrony ischemic heart failure under left ventricular endocardial pacing. **Methods** Left bundle branch radiofrequency catheter ablation and left anterior descending coronary artery ligation were used to establish the model of ischemic heart failure in 18 healthy dogs. Eighteen healthy dogs were randomly divided into two groups, 9 cases in each group. The experimental group was treated with cardiac resynchronization therapy(CRT) in left ventricular endocardium, and the control group underwent the sham operation. ECG and echocardiography were done at 6 weeks after operation. **Results** The left ventricular ejection fraction in the experimental group was significantly higher than that in the control group(38.32±6.08 vs. 30.62±8.96). The asynchronization index in the experimental group was significantly lower than that in the control group(35.99±5.25 vs. 78.21±7.02), and the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). QRS(60.58±7.43 vs. 68.33±8.01) and QTc(347.09±17.33 vs. 367.81±22.02) in the experimental group were significantly shorter than those in the control group( $P<0.05$ ); moreover Tp-e(37.03±9.07 vs. 45.76±7.11) and ARI(162.33±22.06 vs. 187.21±23.87) in the experimental group were significantly lower than those in the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion** Left ventricular endocardial pacing can produce preferably electrophysiological effects and achieve the goal of effective cardiac resynchronization therapy.

**[Key words]** heart failure; cardiac resynchronization therapy; left ventricular endocardial pacing

心力衰竭是心血管疾病中最常见、危害最大的疾病,心脏移植是治疗晚期心力衰竭的重要手段,但供体排斥、来源缺乏限制了其应用,心肌成形术的长期效应有待进一步改善,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是目前改善心力衰竭患者心功能、提高活动耐力的重要手段<sup>[1]</sup>。常规 CRT 是将左心室导线经冠状静脉窦(coronary sinus, CS)置入左心室外膜静脉分支,从心外膜起搏左心室。但是,从临床报道来看,5%~10%的患者因为静脉解剖结构的差异或膈神经刺激等原因无法进行 CRT,且 20%~30%的患者对 CRT 无应答<sup>[2]</sup>。正常情况下,左心室激动由内膜向外膜扩散,因此左心室内膜起搏更符合生理特征。鉴于此,本研究以犬为研究对象,检测左心室内膜起搏对犬的心室肌电生理的影响,为实际应用提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 犬缺血性心力衰竭模型制作** 本研究获得中国医学科学院阜外心血管病医院实验动物伦理委员会批准,共购买成年犬 22 只,实验组 1 只在造模 2 周时死亡,对照组 1 只在术后 1 周时死亡;实验组在起搏 3 周时 1 只犬死亡,对照组在术后 4 周时 1 只犬死亡。共 18 只犬建模成功,体质量 15~20 kg,在动物房(温度 20~25 ℃,湿度 55%~65%)常规饮食、饮水,饲养 14 d,使之适应环境后开始实验。采用随机数字表法将动物分为两组,各 9 只。实验动物应用 3%戊巴比妥钠(Sigma 公司) 30 mg/kg 麻醉,X 射线透视下将射频消融导管送入左心室,在右心室心尖部将起搏/感知导管置入其中。在室间隔基底部记录左束支电位并消融,当心电图 QRS 波时限延长至 100 ms 以上即完成左束支传导阻滞。术后 1 周确定 QRS 波时限未恢

复,对冠状动脉前降支中段进行结扎,通过超声心动图动态监测确定左心室功能不全阶段,当左心室射血分数小于或等于 45%即为失同步化缺血性心力衰竭。这一过程基本在 4 周时完成。

**1.2 缺血性心力衰竭犬左心室心内膜起搏** 实验组的 9 只失同步化缺血性心力衰竭犬术前 12 h 禁食、禁饮,给予 3%戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,必要时静脉适量补充,仰卧于手术床上并固定,监测其心电活动,麻醉状态下心率为每分钟 140~150 次,在喉镜下行气管插管,使用呼吸机(8200 型)进行辅助呼吸,频率为每分钟 20 次,潮气量 20 mL/kg,吸入氧分数 0.5,呼气末正压 5 cm H<sub>2</sub>O。常规消毒铺巾,穿刺左侧锁骨下静脉成功后,将十极标测电极送至 CS,沿十极标测电极送入长鞘,然后对 CS 造影,送左心室电极至左心室后侧支。阈值测试满意而且无膈肌刺激,固定左心室电极导线。然后从左锁骨下静脉分别将右心室除颤导线、右心房导线送入,连接脉冲发生器相应孔并放置在预制的囊袋中固定,以比基础心率每分钟快 20 次的频率起搏心脏,之后以 0.1 mA 逐次递减输出量,保证心室完全起搏的最小输出量即为起搏阈值,将输出量设置为 2 倍的起搏阈值,起搏脉宽为 2 ms,起搏周长 300 ms。确认囊袋无出血,使用庆大霉素 32 万 U 冲洗囊袋。随后进行逐层缝合,用乙醇消毒,无菌纱布覆盖,包扎后送回动物房,待其自然苏醒。术后 1 周内使用青霉素 320 万 U,每天 2 次抗感染。每日观察犬的进食、饮水情况及起搏器植入部位是否有皮肤溃破、渗血、血肿等发生。对照组 9 只造模成功的失同步化缺血性心力衰竭犬进行假手术。实验组连续起搏 6 周后,对两组进行心电图、超声心动图的检测。

**1.3 超声心动图检测** 采用经胸超声心动图和组织多普勒检查左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)、失同步化指数(DI)。

**1.4 心电生理监测** 通过左侧颈动脉植入左心室篮状电极导线,记录篮状电极导线的激动恢复间期(activation recovery interval,ARI),通过体表 12 导联心电图记录 300 ms 周长起搏的 QRS 波宽度、T 波峰点、T 波下降支最大斜率切线与等电位线交点(Tp-e)间期、QT 间期。Q 波起点即为每个电极的去极化时间。单极心电图开始激动时间点为 QRS 波最快下降斜率,恢复时间点为 T 波的最快上升斜率,两点间距为 ARI。ARI

表示的是电位复极过程,可作为心室不应期的评估,因此心室内膜不应期离散度的测定是在 ARI 的基础上进行,测定所有电极的 ARI 值的标准差,得到绝对不应期离散度。测定每个导联 Tp-e,T 波峰点即为 T 波最高幅度点,T 波终末即为 T 波远侧支最陡处的切线与等电位线的交点。跨壁复极离散度(TDR)=心外膜下心肌复极时间-中层心肌复极时间。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 起搏参数比较** 两组起搏阈值、阻抗、R 波振幅比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 超声心动图监测情况** 两组在 4 周后成功完成缺血性心力衰竭的造模,在经过 6 周的左心室内膜起搏后实验组 LVEF 明显高于对照组,室间隔和侧壁的收缩失同步化明显低于对照组(均  $P < 0.05$ )。两组 LVESV、LVEDV 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 两组起搏阈值、阻抗、R 波振幅比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	起搏阈值(V)	阻抗( $\Omega$ )	R 波振幅(mV)
实验组	9	2.20±0.10	668.14±81.27	11.07±2.11
对照组	9	2.10±0.30	670.02±84.33	12.02±3.07
<i>t</i>		0.95	0.05	0.77
<i>P</i>		0.36	0.96	0.46

表 2 连续起搏 6 周后两组超声心动图参数对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVESV(mL)	LVEDV(mL)	LVEF(%)	DI(ms)
实验组	9	63.07±8.11	90.86±12.88	38.32±6.08	35.99±5.25
对照组	9	67.33±12.09	79.02±11.87	30.62±8.96	78.21±7.02
<i>t</i>		0.88	2.03	2.13	14.45
<i>P</i>		0.39	0.60	0.04	0.00

**2.3 心电生理参数情况** 实验组的 QRS、QTc 均显著短于对照组(均  $P < 0.05$ );实验组 Tp-e、ARI 均明显小于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组心电图参数对比( $\bar{x} \pm s, ms$ )

组别	n	QRS	QT	QTc	Tp-e	ARI
实验组	9	60.58±7.43	226.87±47.02	347.09±17.33	37.03±9.07	162.33±22.06
对照组	9	68.33±8.01	254.19±17.09	367.81±22.02	45.76±7.11	187.21±23.87
<i>t</i>		2.13	1.64	2.11	2.27	2.30
<i>P</i>		0.04	0.12	0.04	0.03	0.03

**3 讨 论**

心力衰竭患者通过安装起搏器,可以协调心房、心室收缩,使得心室的早期舒张和晚期舒张在时相上更加合理,在左右心室收缩不同步时,同时双室起搏可以减轻其内部收缩的不同步,从而改善整个左心室的收缩功能。有研究显示,单纯的左

心室起搏会使患者心电图 QRS 波的宽度缩短 10~30 ms,心室复极跨壁离散度减少,从而降低发生恶性室性心律失常的风险<sup>[3]</sup>。同时,心脏收缩末期容积会有所减少,心搏出量会增加,肺毛细血管楔压会下降,二尖瓣反流现象也会有所减轻<sup>[4]</sup>。多项大型 CRT 试验证实,通过此项手术可以明显提高患者运动

耐量,缓解症状,改善生活质量,降低病死率<sup>[5]</sup>。目前,常规的 CRT 是通过冠状静脉窦将左心室导线置入左心室外膜静脉分支,即心外膜起搏。但是,受靶静脉缺如、CS 开口畸形、血管迂曲严重等结构差异的影响,部分患者发生 CRT 无应答。对于 CRT 失败或术后无应答者,国内外学者尝试多种方法进行左心室内膜起搏。内膜起搏可以选择左心室任何部位置入导线,受结构影响小;内膜起搏离膈神经远、不受血管分布限制,不易引起膈神经刺激;内膜起搏阈值偏低,且采用螺旋电极稳定性较好,不易发生导线移位、脱落等;内膜起搏可产生较强的心肌收缩力,且宽泛的起搏部位选择可以达到最好的血流动力学效应,从而降低无应答率的发生;内膜起搏更符合生理的激动顺序,心室内传导时间、跨壁传导时间较快,可有效降低室性心律失常的风险<sup>[6-8]</sup>。从本研究结果来看,在进行左心室内膜起搏后,心力衰竭犬的 QRS 波时限、QTc 间期均明显缩短且趋于正常,减轻了电学重构。同时,LVEF 水平明显增高,说明左心室重构得到逆转,心肌的机械功能得到改善。临床报道显示,心力衰竭患者普遍存在心室收缩不同步现象,这是导致心脏不良事件的独立危险因素和预测因子<sup>[9]</sup>。从本研究的 DI 数据来看,观察组的 DI 明显降低,心室内机械失同步状态得到缓解,达到了 CRT 的治疗目的。

TDR 的增加被认为是室性心律失常发生的重要电生理基础,TP-e 能够量化 TDR 过程,是无创性观察的良好指标。T 波峰点(Tp)与心外膜下心肌复极终点对应,T 波终点(Te)与中层心肌复极终点对应,常态下心外膜下心肌复极时间最短,中层心肌 M 细胞较其他两层心肌细胞具有更长的动作电位时限,因此复极时间最长,TP-e 间期就可代表复极时间的差异<sup>[10]</sup>。心力衰竭发生时,中层心肌细胞、心内膜的 L 型 Ca<sup>+</sup> 通道密度下调,Ca<sup>+</sup> 的重吸收、释放速率均减慢,心内、外膜心肌细胞的 Ca<sup>+</sup> 水平的变化程度均降低,这些电生理特异性导致左心室 TDR 增大<sup>[11]</sup>。吴琼等<sup>[12]</sup>在对比左心室内膜与外膜起搏时指出,心外膜起搏时心外膜除极、复极较早,而中层心肌 M 细胞则较晚,那么动作电位时限最长,因此容易造成复极离散度增大。国外研究报道显示,犬在进行左心室外膜起搏时会致心肌除极、复极提前,心内膜心肌除极、复极较中层 M 细胞早,从而诱发尖端扭转型室性心动过速的发生<sup>[13]</sup>。从本研究结果来看,实验组在进行左心室内膜起搏后,TP-e 明显低于对照组,说明心室激动时间缩短,复极离散度显著降低。虽然本研究未进行心内膜、心外膜的对比,但是实验组的心电改变有恢复正常的趋势,这可能与内膜下层的非浦肯野纤维传导速度快于中层心肌纤维有关,提示心内膜起搏能够有效降低 TP-e 水平,减少异常心电的发生。

综上所述,左心室内膜起搏下,心力衰竭犬能够产生更好的电生理效应,达到有效的起搏治疗,这为临床应用左心室内膜起搏提供一定的实验依据。在未来的研究中,笔者拟对左心室内膜起搏方式下心肌细胞内部离子流的变化进行观察,为

防治 CRT 并发症提供新的治疗靶点。

## 参考文献

- [1] 王齐,陈康玉,宇霏,等.缺血性心肌病患者舒张充盈模式对心脏再同步治疗疗效的影响[J].中国循环杂志,2016,31(2):151-155.
- [2] 戴研,陈柯萍,华伟,等.通过左心室外膜导线行心脏再同步治疗六例分析[J].中国循环杂志,2014,29(1):44-47.
- [3] 汪青峰,宿燕岗,柏瑾,等.左室起搏电极部位对心脏再同步化治疗疗效的影响[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2012,26(1):22-25.
- [4] 邱春光,王徐乐,韩战营,等.右心房、左心室起搏治疗慢性心力衰竭伴左束支传导阻滞患者的短期疗效[J].中国循环杂志,2012,27(2):107-110.
- [5] 杨玉春,周晓欢,木胡牙提,等.心脏再同步治疗对中重度慢性心力衰竭的疗效研究[J].中国循环杂志,2014,29(3):194-197.
- [6] 赵琳,于波.左室不同起搏部位对心脏再同步化治疗短期疗效的影响[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2012,26(1):18-21.
- [7] 陆铮,汪芳.左心室内膜刺激心脏再同步化治疗的研究现状[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2012,26(1):81-82.
- [8] 谢启应,孙泽琳,杨天伦,等.经房间隔穿刺左心室内膜起搏心脏再同步化治疗并文献分析[J].中国现代医学杂志,2015,25(9):88-93.
- [9] 张永恒,吴晓萍.组织多普勒分析慢性心力衰竭患者左心室失同步运动[J].中国医学影像技术,2011,27(11):2202-2205.
- [10] 邢俊武,苏晓叶,鞠娟,等.慢性收缩性心力衰竭患者跨壁复极离散度分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(20):2247-2248.
- [11] 姜相明,赵红敏,籍振国,等.急性心肌梗死患者 T 波峰-末间期与室性心律失常的关系[J].天津医药,2013(8):740-743.
- [12] 吴琼,金奇,张凝,等.不同部位左心室内膜与外膜起搏对心力衰竭心脏的电生理作用差异[J].中华心律失常学杂志,2014,18(3):210-214.
- [13] Fish JM,Di DJ,Nesterenko V,et al.Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and interval and dispersion of repolarization; implications for biventricular pacing[J].Circulation,2004(109):2136-2142.

(收稿日期:2016-12-25 修回日期:2017-05-06)

# 欢迎投稿

# 欢迎订阅