

# 三尖瓣反流对心脏再同步治疗疗效的影响

李晶晶<sup>1,2</sup>, 陈康玉<sup>1</sup>, 徐健<sup>1</sup>, 严激<sup>1</sup>, 苏浩<sup>1</sup>, 安春生<sup>1</sup>, 杨冬妹<sup>1</sup>

**摘要** 目的 研究术前三尖瓣反流(TR)对心脏再同步治疗(CRT)疗效的影响,以及CRT右室导线对TR的影响。方法 连续选取行CRT植入的患者,TR通过超声心动图测得收缩末期三尖瓣最大反流束面积与右心房面积之比来评价,根据比值的大小,将患者分为无或轻度反流组与中重度反流组。术前评估患者的基线情况,术后进行为期6个月的随访,评估患者纽约心脏病协会(NYHA)分级、复查超声心动图。CRT有效定义为术后6个月左室收缩末期容积(LVESV)缩小>15%。结果 共有57例患者对CRT治疗有反应,有效率为62.0%,无或轻度三尖瓣反流组与中重度反流组的疗效差异有统计学意义(72.9% vs 42.4%,  $P < 0.01$ )。两组在逆转心脏重构方面有显著差异,无或轻度反流组左室舒张末期容积(LVEDV) ( $P < 0.01$ )、LVESV ( $P < 0.01$ )和左室射血分数(LVEF) ( $P < 0.05$ )改善均优于中重度反流组。多因素分析显示心衰病因、QRS时限和中重度TR是影响CRT疗效的因素。CRT后6个月,TR并未显著增加,且与右心室导线是否为除颤导线无关。结论 三尖瓣中重度反流是CRT疗效的独立影响因素,CRT右室导线未对TR产生显著影响。

**关键词** 慢性心力衰竭;心脏再同步治疗;三尖瓣反流;无反应

中图分类号 R 459.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)03-0466-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.03.026

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心血管治疗学上的难题,心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)可显著降低合并心脏不同步者的心衰住院率和病死率,得到欧洲、美国和中国急慢性心衰管理指南的I类推荐<sup>[1-3]</sup>。但无反应问题一直困扰着临床医师,研究<sup>[4]</sup>表明心衰病程、病因、QRS时限、心房颤动等多种因素影响CRT疗效。三尖瓣反流(tricuspid regurgitation, TR)

可引发右心房增大和心房颤动的出现,尤其是重度TR,严重损害心功能。对于符合CRT指征的心脏明显扩大患者,其本身即存在不同程度的TR,反流是否会对CRT疗效产生影响,且右心室导线植入后亦可能影响反流的程度,目前国内文献报道较少。本文通过前瞻性的随访研究,试图探讨TR和CRT的相互影响。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 连续选取2016年1~12月间安徽医科大学附属省立医院拟行CRT植入的患者,符合如下条件:在优化药物治疗的情况下,仍纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)心功能II~IV级,QRS波时限 $\geq 130$  ms,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 35\%$ 。植入CRT以改善患者的临床症状和预后。术前评估患者的基线情况并记录,包括性别、年龄、基础心脏疾病类型、QRS时限、心脏结构性指标、心功能分级和药物应用等情况。

**1.2 TR评价** 采用美国飞利浦公司IE33彩色多普勒超声诊断仪,S5-I探头,患者取左侧卧位,平静呼吸,胸骨旁左室长轴与心尖四腔心切面的彩色多普勒血流图像,取三个心动周期,根据收缩末期三尖瓣最大反流束面积与右心房面积之比,将TR分为微量/无、轻度(反流束面积/心房面积 $< 0.20$ )、中度(反流束面积/心房面积 $0.20 \sim 0.45$ )和重度(反流束面积/心房面积 $> 0.45$ )反流<sup>[5]</sup>。根据上述评价结果,将所有患者分为无或轻度反流组与中重度反流组。

**1.3 CRT植入** 经锁骨下静脉穿刺,采用冠状静脉引导系统,定位冠状窦开口,行冠状静脉造影,显示心脏静脉后,将左室起搏电极导线送至心脏静脉的侧支,测定左室起搏夺获的最满意参数后,再置入右房和右室电极导线,固定电极导线后连接脉冲发生器(Insync 购自美国Medtronic公司,Epic+HF和Frontier 购自美国St Jude公司)埋藏脉冲发生器于皮下囊袋中。

**1.4 临床随访** 患者术后进行为期6个月的随访,

2018-12-28 接收

基金项目: 2016 中央引导地方科技发展专项(编号: 2016080802 D113)

作者单位: <sup>1</sup> 安徽医科大学附属省立医院心内科,合肥 230001

<sup>2</sup> 安徽省蚌埠市第三人民医院心内科,蚌埠 233000

作者简介: 李晶晶,女,硕士研究生;

徐健,男,主任医师,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: 958532006@qq.com

术后 6 个月评估患者 NYHA 分级,复查超声心动图,评价 TR 情况、左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、LVEF 和肺动脉压力。CRT 有效定义为术后 6 个月 LVESV 缩小 >15%。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计数资料用百分比表示,采用  $\chi^2$  检验比较,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,术前与术后随访数据的比较采用配对  $t$  检验,多组比较采用方差分析;多因素采用 Logistic 回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 TR 对 CRT 疗效的影响** 共入选符合指征的患者 98 例,成功手术患者 97 例,去除资料不全的患者 5 例,最终入选 92 例患者。92 例患者根据 TR 的程度分为无或轻度反流组( $n = 59$ )和中重度反流组( $n = 33$ )。基线资料见表 1,两组在性别、年龄、心衰病程、NYHA 分级、血肌酐水平、QRS 时限、LVEDV、LVESV、LVEF 和药物应用方面差异无统计学意义,

但三尖瓣中重度反流组的肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure, SPAP)水平显著高于无或轻度反流组。根据 CRT 疗效标准,共有 57 例患者对 CRT 有反应,有效率为 62.0%,无或轻度 TR 组与中重度反流组的疗效差异有统计学意义(72.9% vs 42.4%,  $P < 0.01$ ),如图 1 所示。两组在逆转心脏重构方面有显著差异,无或轻度反流组优于中重度反流组,见表 2。单因素分析发现,男性、缺血性心肌病、心衰病程、血肌酐水平、QRS 时限、SPAP 和中重度 TR 是影响 CRT 疗效的因素,但多因素结果仅纳入心衰病因、QRS 时限和中重度 TR,见表 3。

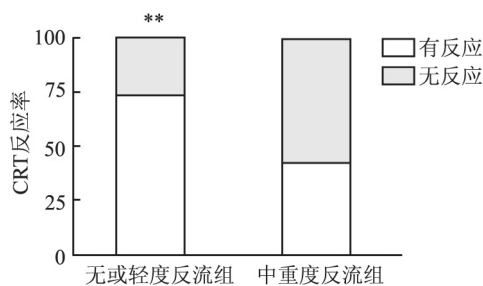


图 1 不同 TR 组患者 CRT 反应率比较  
与中重度反流组比较: \*\*  $P < 0.01$

表 1 CRT 患者基线资料比较 [ $n$ (%)  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	所有患者( $n = 92$ )	无或轻度反流组( $n = 59$ )	中重度反流组( $n = 33$ )	统计量	$P$ 值
性别(男)	72(78.3)	50(84.7)	22(66.7)	4.066	0.044
年龄(岁)	59.8 ± 11.0	61.1 ± 10.3	57.5 ± 12.0	1.530	0.130
心衰病程(年)	5.3 ± 3.0	5.2 ± 3.0	5.5 ± 3.01	-0.454	0.651
缺血性心肌病	24(26.1)	14(23.7)	10(30.3)	0.474	0.491
NYHA 分级	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.5	-1.275	0.205
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	90.5 ± 30.3	88.0 ± 31.0	94.9 ± 29.1	-1.049	0.297
QRS 时限(ms)	152.8 ± 23.2	154.8 ± 23.1	149.4 ± 23.3	1.063	0.291
LVEDV(ml)	307.3 ± 72.1	300.1 ± 69.9	320.3 ± 75.2	-1.298	0.197
LVESV(ml)	222.2 ± 60.2	216.2 ± 58.1	233.0 ± 63.2	-1.289	0.201
LVEF(%)	28.2 ± 4.8	28.5 ± 4.3	27.5 ± 5.6	0.993	0.324
SPAP(kPa)	5.28 ± 1.5	4.8 ± 1.3	6.1 ± 1.7	-4.270	0.000
ACEI/ARB	70(76.1)	43(72.3)	27(81.2)	0.929	0.335
$\beta$ 受体阻滞剂	57(62.0)	38(64.4)	19(57.6)	0.419	0.517
利尿剂	84(91.3)	55(93.2)	29(87.9)	-	0.451

ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂

表 2 不同程度三尖瓣反流对 CRT 逆重构的影响

项目	所有患者( $n = 92$ )	无或轻度反流组( $n = 59$ )	中重度反流组( $n = 33$ )	统计量	$P$ 值
NYHA 分级	-0.9 ± 0.8	-1.1 ± 0.7	-0.7 ± 1.0	2.478	0.015
LVEDV(ml)	-20.7 ± 37.6	-28.7 ± 37.8	6.5 ± 33.2	2.818	0.006
LVESV(ml)	-34.3 ± 38.9	-43.0 ± 33.5	-18.7 ± 43.2	3.003	0.003
LVEF(%)	7.4 ± 7.5	8.7 ± 6.3	5.2 ± 9.0	-2.176	0.032
SPAP(kPa)	-0.2 ± 1.4	-0.3 ± 1.2	0.0 ± 1.7	1.022	0.309

表3 影响 CRT 疗效单因素和多因素分析

项目	单因素		多因素	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
男性	0.221(0.059~0.820)	0.024		
缺血性心脏病	0.319(0.122~0.834)	0.020	0.248(0.072~0.854)	0.027
心衰病程	0.833(0.715~0.970)	0.019	0.832(0.679~1.019)	0.076
血肌酐	0.981(0.965~0.996)	0.017		
QRS 时限	1.036(1.014~1.059)	0.001	1.030(1.004~1.057)	0.021
SPAP	0.927(0.885~0.972)	0.002		
中重度 TR	0.178(0.070~0.450)	0.000	0.236(0.072~0.768)	0.016

2.2 CRT 起搏器植入对 TR 的影响 CRT 植入后 6 个月随访显示 7 例患者由无或轻度 TR 加重至中重度反流 差异无统计学意义 (35.9% vs 43.5% ,  $\chi^2 = 0.113$  ,  $P = 0.292$ ) 。 7 例患者中 3 例为普通右心室导线 4 例为除颤导线 差异无统计学意义。

### 3 讨论

TR 是一种常见的临床现象 普遍存在于健康人群和器质性心脏病患者。目前为止的多项研究证实<sup>[6-8]</sup> TR 在慢性心衰患者中十分常见 但是其对预后价值的大样本研究数量有限。2004 年 Nath et al<sup>[6]</sup> 发表了一项回顾性的研究 该研究入选了 5 223 例患者 结果证实明显的 TR 可增加心衰患者的死亡率 其预测价值独立于 LVEF 和肺动脉压力。但因为缺乏患者的临床特征资料及其合并症情况 该研究结果受到一定的质疑。Neuhold et al<sup>[7]</sup> 入选了 576 例慢性心衰患者 进行了为期 (5.8 ± 4.2) 年的前瞻性随访。结果发现 基线伴重度反流者较无明显反流者 远期 1、3、5、7 年存活率明显较低 分别为 43%、27%、19%、14% 与 71%、58%、49%、43% ( $P < 0.000 1$ )。当纳入 TR 与 LVEF 两者间关系分析后发现 TR 与不利预后则明显相关。Sadeghpour et al<sup>[8]</sup> 的研究结论与之类似 重度 TR 严重影响心衰患者预后。

在进展性心衰中 TR 多数是功能性的 升高的左室舒张末期压会导致肺动脉压力的升高 造成右心室的扩大 进而出现 TR; 而 TR 的出现 亦会使得右心室进一步扩大 扩大的右心室使得三尖瓣环扩张 TR 进一步加重 以此形成恶性循环。上述机制使得严重的 TR 会直接影响心衰患者的预后。对于 CRT 患者 本研究亦得出了类似的结论 中重度 TR 是 CRT 无反应的独立预测因子。Abu Sham'a et al<sup>[9]</sup> 共入选了 193 例 CRT 患者 根据 TR 情况 将患者分为无或轻度反流组和中重度反流组 虽然两组的临床疗效类似 但超声有效的比例有显著差异 (35% vs 60% ,  $P = 0.01$ ) 多因素分析表明中重度 TR 是超声无反应的

独立预测因子 而 Grupper et al<sup>[10]</sup> 的研究结果显示 尽管基线 TR 对 CRT 临床和超声疗效无明显影响 但对预后具有显著影响。结果的差异与入选人群的基线特征、TR 评价方式不同有一定相关 但结果均提示严重的 TR 影响 CRT 患者的预后。

导线介导的 TR 早已见诸文献<sup>[11]</sup> 报道 其发生率在 25% ~ 29% 远高于 12% ~ 13% 的普通人群。其原因除导线的机械作用外 导线植入后可能会造成右心室机械不同步和房室不同步 从而造成新发或加重 TR。根据发生机制的不同 导线介导的 TR 可在植入后即刻或数天内出现 亦可能在术后数月或数年远期出现 且以后者更为多见。本文中导线植入后 TR 有加重的趋势 但未达到统计学差异 分析与患者随访时间偏短 仅为 6 个月有关。同时考虑到 CRT 后心脏同步性的改善 可能改善 TR 临床表现为 CRT 后 TR 并未显著增加<sup>[12]</sup>。此外 本研究中结果显示导线类型与 TR 无关 这与 Al-Bawardy et al<sup>[13]</sup> 的研究结果一致。

本研究结果表明 TR 影响 CRT 疗效 三尖瓣中重度反流是 CRT 无反应的独立预测因素。CRT 植入后 6 个月 TR 并未显著增加 且与右心室导线是否为除颤导线无关。但因为样本量有限 随访时间偏短 上述结果有待更大规模的临床研究来进一步明确。

### 参考文献

- [1] Ponikowski P ,Voors A A ,Anker S D ,et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail , 2016 , 18( 8) : 891 - 975.
- [2] Yancy C W ,Jessup M ,Bozkurt B ,et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. J Card Fail , 2017 , 70( 6) : 776 - 803.
- [3] 中华医学会心血管病学分会 ,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志 , 2014 , 42( 2) : 98 - 122.
- [4] Mangieri A ,Montalto C I ,Pagnesi M ,et al. Mechanism and implications of the tricuspid regurgitation: from the pathophysiology to the current and future therapeutic options [J]. Circ Cardiovasc Interv , 2017 , 10( 7) : e005043.
- [5] Schiller N B ,Shah P M ,Crawford M ,et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardi-

- graphy [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 1989, 2(5): 358–67.
- [6] Nath J, Foster E, Heidenreich P A. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(3): 405–9.
- [7] Neuhold S, Huelsmann M, Pernicka E, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with chronic heart failure: unexpected findings of a long-term observational study [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11): 844–52.
- [8] Sadeghpour A, Hassanzadeh M, Kyavar M, et al. Impact of severe tricuspid regurgitation on long term survival [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2013, 2(3): 121–6.
- [9] Abu Sham R, Buber J, Grupper A, et al. Effects of tricuspid valve regurgitation on clinical and echocardiographic outcome in patients with cardiac resynchronization therapy [J]. *Europace*, 2013, 15(2): 266–72.
- [10] Grupper A, Killu A M, Friedman P A, et al. Effects of tricuspid valve regurgitation on outcome in patients with cardiac resynchronization therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(6): 783–9.
- [11] Al-Bawardy R, Krishnaswamy A, Bhargava M, et al. Tricuspid regurgitation in patients with pacemakers and implantable cardiac defibrillators: a comprehensive review [J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36(5): 249–54.
- [12] Sadreddini M, Haroun M J, Buikema L, et al. Tricuspid valve regurgitation following temporary or permanent endocardial lead insertion, and the impact of cardiac resynchronization therapy [J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2014, 8: 113–20.
- [13] Al-Bawardy R, Krishnaswamy A, Rajeswaran J, et al. Tricuspid regurgitation and implantable devices [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(2): 259–66.

## The impact of tricuspid regurgitation on effect of cardiac resynchronization therapy

Li Jingjing<sup>1,2</sup>, Chen Kangyu<sup>1</sup>, Xu Jian<sup>1</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Cardiology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University Hefei 230001;

<sup>2</sup>Dept of Cardiology, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000)

**Abstract Objective** To evaluate the impact of tricuspid regurgitation on effect of cardiac resynchronization therapy (CRT), and the impact of right ventricular lead of CRT on tricuspid regurgitation. **Methods** Patients undergoing CRT implantation were selected. All patients were divided into no/mild reflux group and moderate/severe reflux group, according to the ratio of the largest tricuspid valve reflux area at the end of cardiac systole and the right atrium area. The baseline characters of the patients were evaluated before implantation and followed up for a period of six months after CRT. The patients were evaluated with NYHA grading and reexamination of echocardiography. The effective definition of CRT was left ventricular end-systolic volume (LVESV) decreased by 15% postoperative 6 months. **Results** There were 57 patients responded to CRT, which meant the effective rate was about 62.0%. Efficacy had statistically significant difference between no/mild group and medium/severe group (72.9% vs 42.4%,  $P < 0.01$ ). There was significant difference between the two groups of cardiac remodeling. The improvement of left ventricular end-diastolic volume ( $P < 0.01$ ), LVESV ( $P < 0.01$ ) and left ventricular ejection fraction ( $P < 0.01$ ) in no/mild group were better than that in medium/severe group. Multifactor analysis showed that the cause of heart failure, QRS duration and moderate/severe tricuspid regurgitation were the factors affecting the effect of CRT. Tricuspid regurgitation did not worsen 6 months after CRT, and it was independent of whether the right ventricular lead was defibrillator. **Conclusion** Medium/severe tricuspid regurgitation was an independent influencing factor of CRT efficacy. The right ventricular lead of CRT had no significant effect on tricuspid regurgitation.

**Key words** chronic heart failure; cardiac resynchronization therapy; tricuspid regurgitation; no response