

无导线起搏器临床应用进展

汤宝鹏, 张疆华, 郭衍楷

(新疆医科大学第一附属医院心脏起搏电生理科 新疆心电生理
与心脏重塑重点实验室, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830054)

关键词: 心脏起搏器; 心律失常; 心力衰竭; 房室传导阻滞

中图分类号: R541.7 文献标志码: A 文章编号: 1673-6087(2022)05-0365-04

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2022.05.003

心脏起搏器自 20 世纪 60 年代初被推出以来, 一直作为缓慢性心律失常的有效治疗手段被临床上广泛接受并推广。然而, 尽管技术进步, 传统心脏起搏器仍由脉冲发生器和导线组成。该系统与高达 9.5% 的并发症发生率有关, 其中包括与设备相关的并发症, 如血肿、心脏起搏器囊袋感染, 以及与导线放置相关的并发症, 如气胸、心脏穿孔和导线脱位^[1]。并且随着患者寿命的延长, 不良事件发生率增高以及随之所面临的电极拔除风险都将是临床医师诊疗过程中所需要面对并解决的难题。无导线起搏器的诞生能够有效解除临床医师这一窘境, 并在临床中迅速推广, 本文围绕其临床应用进展作一系统阐述。

无导线起搏器的发展史

1970 年 Spickler 等^[2]提出无导线起搏器的概念, 即将脉冲发生器和电极导线整合, 并直接植入犬的心腔内, 3 条犬均存活 3 个月, 植入后 10 周, 起搏器阈值仍然稳定。但是受限于电池和芯片技术, 该起搏器工作 2 个月电池即耗竭。该研究证实无导线起搏器概念的基本可行性, 奠定了后续临床研究的基础。随后, Goto 等^[3]设计了一种将石英表动能转化为电能的自动发电系统作为起搏器的电源, 可使起搏器以 140 次/min 的频率起搏心室。技术的进步促进小型化高密度能源、电子和通信技术的进步, 最终促进无导线心脏起搏器的发展。Koruth 等^[4]成功将无导线起搏器植入 10 只羊的右心室, 起搏时间达 90 d, 验证了无导线起搏器应用于羊模型中的有效性。Chen 等^[5]在猪心脏内植入 2 个无导线起搏器, 跟踪 6 个月评估其对心功能的影响, 提出右

心室植入多个无导线起搏器不会影响心脏功能, 是安全的。

近 10 年来, 随着科技进步, 高密度电池能源、电子通信技术及电子元器件的发展, 无导线起搏器技术得到进一步提升。目前上市的无导线起搏器有 2012 年雅培-圣犹达公司的 Nanostim 无导线心脏起搏器 (leadless cardiac pacemaker, LCP) 和 2013 年美敦力公司的 Micra 经皮起搏系统 (transcatheter pacing system, TPS)。

Nanostim LCP 长 42.00 mm, 宽 6.00 mm, 体积 1 cm³, 重约 2 g, 电池寿命 9~10 年。通过直径 18 F/21 F 专用鞘管由股静脉递送至右心室, 顶部螺旋固定装置固定于心内膜, 通过电脉冲方式结合遥测技术实现起搏器通信。但是由于电池提前耗竭的缺陷, 全球终止了其植入, 目前在研发改进中。

Micra TPS 长 26.00 mm, 宽 7.00 mm, 体积 0.8 cm³, 重约 2 g, 电池寿命 9~19 年。通过直径 23 F/27 F 专用鞘管经股静脉植入右心室, 通过自膨胀镍钛合金爪形钩固定于肌小梁, 采用低能量起搏脉冲、起搏阈值自动捕获、射频遥测技术实现起搏器通信。

LCP 特性

一、电池储能技术

无导线起搏器相关研究已长达 50 余年, 但其临床应用仍受限于微电池技术的缺失。虽然目前 2 种无导线起搏器的临床使用寿命已较前延长, 但依旧面临电池耗竭后设备拔除及更换等相关问题。因此, 人们对其电池储能装置的研究从未停止。1970 年 Spickler 等^[2]提出无导线起搏器概念时设计以核能电池供电。1999 年 Goto 等^[3]研究使用石英表将心脏动能转化为电能的可行性。2012 年 Ansari

等^[6]通过采用线性和非线性压电元件对起搏器的电池连续充电,该设备将心跳的振动能转换为电池所需的电能。2019年 Haeberlin 等^[7]利用质量不平衡原理将心脏壁运动动能转化为电能。2015年 Hwang 等^[8]研究一种用于人工起搏器的单晶压电能量收集器。同时 Dagdeviren 等^[9]研究并提出将心肺运动转化为电的不同材料和装置。2016年 Ansari 等^[10]研制了一种可用于无导线起搏器的扇形折叠三维心脏运动能量收集系统,该装置由几根压电梁相互叠加而成。2018年 Zurbuchen 等^[11]采用数字模型设计出小型化可经导管植入的能量收集装置,通过电磁感应方式将心脏的机械能转变成电能,成功在体外及体内进行测试。2020年 Franzina 等^[12]提出可利用起搏器质量不平衡将起搏器改造成转子,将心脏振动能转化为旋转能,从而实现起搏器供能,基于此制作出电磁感应能量捕获型无导线起搏器装置,在体动物实验和心脏运动模拟平台均成功起搏,且能量输出不受体位变化影响。进一步对其体积、形状、换能器机制和整体电路开发的优化可能在未来能够实现无电池的无导线起搏技术。

二、频率应答功能

众所周知,频率应答起搏在提高运动能力和生活质量方面优于固定速率起搏。传统起搏器中的植入式传感器使用检测 QT 间期、阻抗(如微小通气和心室收缩性)、身体运动(脉冲发生器内的加速度计)和集成到起搏引线中的特殊传感器(如中央静脉温度和加速度传感器)^[13]。作为特殊的“导线”本身,无导线起搏器集成了中央静脉温度传感器和峰值心内膜加速度(peak endocardial acceleration, PEA)传感器。

中央静脉温度传感器是指在直立运动中,中央静脉温度将与肌肉活动成比例上升,使用内置温度传感器检测。传感器速率响应已被证明与运动强度呈正比,并且中央静脉温度下降导致运动终止时按比例恢复^[14]。目前,关于其频率应答性特征的信息有限。

PEA 传感器是一种微加速度计传感器,原则上与传统脉冲发生器中使用的加速度计相似。在植入的脉冲发生器中,胸壁的倾斜允许前后轴感应加速以进行直立运动。由于植入位置,垂直轴没有固定,侧轴仅检测身体摇摆运动^[15]。另一方面,矢量的选择对无导线起搏器设备至关重要,因为在定位期间无法保证方向。矢量通常通过执行步行测试和选择具有最大传感器响应的矢量来选择。加速度计有 1 个过滤器,可测量 1~10 Hz 的加速度,以避免检

测心脏加速度和不需要的高频振动。模拟加速度计信号每 2 s 数字化一次,以生成计数,计数次数通过算法决定是否响应。与传统心脏起搏器中的活动感应装置类似,计数次数决定了日常生活活动(activities of daily living, ADL)速率和感知上限频率(即最大运动频率)。ADL 速率的相对平坦部分确保了日常锻炼期间稳定的速率适应性。由于心脏运动,静息活动计数不是零,只有当计数数字超过低速率设置点时才会启动频率应答。同样,将加速度和减速时间以及基于每日速率直方图的速率剖面优化与目标速率直方图进行比较,以生成传感器参数并达到该目标^[15-16]。PEA 可以进行频率应答起搏,但耐用性和稳定性需要进一步完善。

三、房室顺序生理性起搏功能

Micra TPS 无法在临床广泛应用的主要原因是针对房室传导阻滞患者无法进行房室顺序起搏,故而只适用于仅需右心室抑制型起搏(ventricular inhibited pacing, VVI)的患者。最近,开发了一种利用 Micra 无导线起搏器现有内置三轴加速度计检测机械信号的新型心房传感算法,通过检测心房机械活动,提供房室顺序起搏以及心房同步心室抑制型起搏(atrial synchronous ventricular inhibited pacing, VDD)^[17-18]。值得注意的是,该算法在运动期间不适应同步心室节律。这是因为加速度计信号的心房和心室组件以很高的速度融合,体育锻炼导致的加速度信号经常压制与心脏活动相关的信号^[9]。实际上,大多数患者运动期间失去房室同步性可能不具有临床意义,因为运动期间心输出量的增加主要由于心率加快,而房室同步仅占总增量的 8%。对于一小部分对房室不同步过度敏感的患者来说,在体力劳动期间可能会出现心脏起搏器综合征的症状。此外,由于算法的限制,快速静息窦性心率>105 次/min 的患者可能会出现不适当跟踪情况。此外,心房收缩弱的患者,特别是为治疗房性心律失常而反复消融的患者,可能无法向加速度计提供清晰的信号^[20-21]。因此,该算法在广大患者中的中长期性能仍有待评估。Micra TPS 进一步上市后研究将为持续评估和优化传感算法提供数据,并为患者选择提供指导。

无导线起搏器的临床应用

一、Micra VR 临床应用

2013 年开始的非随机、前瞻性、多中心的无导

线起搏器(Micra VR)全球上市前(Micra IDE)研究^[22]共入选 725 例患者,手术成功率 99.2%,随访 6 个月 98.3%的患者起搏输出阈值 ≤ 2.0 V。严重并发症发生率为 4%,其中心脏穿孔或心包压塞发生率约 1.6%,无患者出现起搏器移位及感染并发症,与传统经静脉起搏器相比,Micra VR 降低了 51%的主要并发症发生率。2017 年至 2018 年 12 月,一项针对 Micra 的持续性、观察性队列研究(CED 研究)结果提示,与经静脉 VVI 患者相比,Micra VR 起搏患者患有更多类似终末期肾病的合并症,随访 2 年,再干预及慢性并发症的发生率显著减少^[23]。中国的上市前研究同样表明,Micra VR 植入成功率为 98.8%,与器械或手术相关的并发症发生率为 2.27%。随访 6 个月,电学参数保持稳定,未见起搏器脱位以及系统性感染情况发生^[24],提示 Micra VR 临床植入的高安全性及有效性。

二、Micra 联合无线心脏再同步系统-心脏再同步治疗(wireless stimulation endocardial system-cardiac resynchronization therapy, WiSe-CRT)临床应用

CRT 是症状性心力衰竭(心衰)伴左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)减低、QRS 时限延长患者的主要治疗手段^[25]。WiSe-CRT 通过 Micra 联合 WiSe-CRT 可以解决植入 CRT 感染、常规 CRT 植入失败的难题。Funasako 等^[26]首次完成 WiSe-CRT 系统的植入,2 例患者在植入 Micra 后植入 WiSe-CRT,1 周后患者心衰症状消失,6 个月后左心室功能障碍得到显著改善。Carabelli 等^[27]研究入选 8 例具有植入 Micra 与 WiSe-CRT 适应证的患者,术后 8 台 WiSe-CRT 均能检测到 Micra 起搏输出并接受程控以提供左室心内膜起搏,植入后 6 个月, LVEF 明显增加($28.43\% \pm 8.01\%$ 比 $39.71\% \pm 11.89\%$, $P=0.018$)。上述研究证实 Micra 联合 WiSe-CRT 的可行性以及有效性。

三、Micra 联合全皮下植入型心律转复除颤器(subcutaneous-implantable cardioverter-defibrillator, S-ICD)临床应用

ICD 是预防心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)最有效和可靠的手段。S-ICD 是心脏解剖结构异常而无法植入经静脉 ICD 以及无起搏需求 SCD 高危患者的选择^[28]。S-ICD 无抗心动过缓起搏功能,临床应用受到限制。无导线起搏与 S-ICD 的联合应用也是无导线起搏器运用于临床的一个新突破。两者的联合能克服 S-ICD 无抗心动过缓以及无腺苷

三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的功能。Ahmed 等^[29]报道 1 例联合植入 Micra TPS 与 S-ICD 的患者,随访期间,双设备在起搏与除颤治疗期间互不干扰。Ljungströmd 等^[30]报道 1 例患者联合植入 Micra TPS 与 S-ICD 后,在除颤治疗时不影响 Micra TPS 性能,双设备可平稳运行。上述研究证实 Micra TPS 与 S-ICD 治疗可能是一种安全有效的模式,但仍缺乏大规模临床研究加以验证。

四、Micra AV 临床应用

为了更好的生理性起搏,具有类似 VDD 起搏功能的无导线起搏器(Micra AV)于 2020 年在美国上市,使更多的房室传导阻滞患者获益于无导线起搏器^[19,31]。同期开展的 MARVEL II 临床研究^[18]表明,患有完全房室传导阻滞,但仍有窦性心律的患者中,静息房室同步率中位数为 94.3%,相较于 Micra VR 而言,平均房室同步率从 26.8% 上升至 94.3%;纳入研究的患者中,95% 以上达到 $\geq 70\%$ 以上的房室同步率;同时,通过对左室流出道速度时间积分的测量显示,97.5% 的患者每搏输出量提高 8.8%,证实 Micra AV 在房室传导阻滞患者中的有效性,但其远期有效性以及房室同步率仍有待进一步的随访研究来证实。

总 结

无导线起搏器是治疗缓慢性心律失常的一个重大突破,临床试验和真实世界数据都表明,无导线起搏器能够减少与起搏器植入相关的急性和长期并发症。目前,无导线起搏的应用主要受限于其有限的心房感应和起搏能力,以及电池寿命和其可回收性。研究正朝着同步心室起搏解决方案、设备对设备通信以及电池技术的进步方向发展,从而使其在不同人群中得到广泛应用。

[参考文献]

- [1] Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations[J]. Eur Heart J, 2014, 35(18): 1186-1194.
- [2] Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, et al. Totally self-contained intracardiac pacemaker[J]. J Electrocardiol, 1970, 3(3-4): 325-331.
- [3] Goto H, Sugiura T, Harada Y, et al. Feasibility of using the automatic generating system for quartz watches as a leadless pacemaker power source[J]. Med Biol Eng Com-

- put, 1999, 37(3): 377-380.
- [4] Koruth JS, Rippey MK, Khairkhan A, et al. Feasibility and efficacy of percutaneously delivered leadless cardiac pacing in an *in vivo* ovine model[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 26(3): 322-328.
- [5] Chen K, Zheng X, Dai Y, et al. Multiple leadless pacemakers implanted in the right ventricle of swine[J]. Europace, 2016, 18(11): 1748-1752.
- [6] Ansari MH, Karami MA. A sub-cc nonlinear piezoelectric energy harvester for powering leadless pacemakers[J]. J Intell Mater Syst Struct, 2018, 29(3): 438-445.
- [7] Haeberlin A, Rosch Y, Tholl MV, et al. Intracardiac turbines suitable for catheter-based implantation[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2020, 67(4): 1159-1166.
- [8] Hwang GT, Byun M, Jeong CK, et al. Flexible piezoelectric thin-film energy harvesters and nanosensors for biomedical applications[J]. Adv Healthc Mater, 2015, 4(5): 646-658.
- [9] Dagdeviren C, Yang BD, Su Y, et al. Conformal piezoelectric energy harvesting and storage from motions of the heart, lung, and diaphragm[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(5): 1927-1932.
- [10] Ansari MH, Karami MA. Experimental investigation of fan-folded piezoelectric energy harvesters for powering pacemakers[J]. Smart Mater Struct, 2017, 26(6): 065001.
- [11] Zurbuchen A, Haeberlin A, Bereuter L, et al. Endocardial energy harvesting by electromagnetic induction[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2018, 65(2): 424-430.
- [12] Franzina N, Zurbuchen A, Zumbunnen A, et al. A miniaturized endocardial electromagnetic energy harvester for leadless cardiac pacemakers[J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0239667.
- [13] Lau CP. The range of sensors and algorithms used in rate adaptive cardiac pacing[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1992, 15(8): 1177-1211.
- [14] Mond HG. Rate adaptive pacing[J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(2): 225-232.
- [15] Lau CP, Stott JR, Toff WD, et al. Selective vibration sensing: a new concept for activity-sensing rate-responsive pacing[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1988, 11(9): 1299-1309.
- [16] Lloyd M, Reynolds D, Sheldon T, et al. Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2018, 29(12): 1690-1696.
- [17] Garweg C, Splett V, Sheldon TJ, et al. Behavior of leadless AV synchronous pacing during atrial arrhythmias and stability of the atrial signals over time-results of the MARVEL Evolve subanalysis[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2019, 42(3): 381-387.
- [18] Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular synchronous pacing using a leadless ventricular pacemaker[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2020, 6(1): 94-106.
- [19] Chinitz L, Ritter P, Khelae SK, et al. Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(9): 1363-1371.
- [20] Fananapazir L, Bennett DH, Monks P. Atrial synchronized ventricular pacing[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1983, 6(3 Pt 1): 601-608.
- [21] Ausubel K, Steingart RM, Shimshi M, et al. Maintenance of exercise stroke volume during ventricular versus atrial synchronous pacing: role of contractility[J]. Circulation, 2012, 125(5): 1037-1043.
- [22] Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. A leadless intracardiac transcatheter pacing system[J]. N Engl J Med, 2016, 374(6): 533-541.
- [23] El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, et al. Leadless *vs.* transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study[J]. Eur Heart J, 2022, 43(12): 1207-1215.
- [24] Chen K, Zhang S, Wu L, et al. A prospective, multicenter, single-arm study of performance of the micra transcatheter pacemaker in chinese patients[J]. Int J Heart Rhythm, 2021, 6(1): 47.
- [25] Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy[J]. Eur Heart J, 2021, 42(35): 3427-3520.
- [26] Funasako M, Neuzil P, Dujka L, et al. Successful implementation of a totally leadless biventricular pacing approach[J]. Heart Rhythm Case Rep, 2020, 6(3): 153-157.
- [27] Carabelli A, Jabeur M, Jacon P, et al. European experience with a first totally leadless cardiac resynchronization therapy pacemaker system[J]. Europace, 2021, 23(5): 740-747.
- [28] Gold MR, Lambiase PD, El-Chami MF, et al. Primary results from the understanding outcomes with the S-ICD in primary prevention patients with low ejection fraction (UNTOUCHED) trial[J]. Circulation, 2021, 143(1): 7-17.
- [29] Ahmed FZ, Cunningham C, Motwani M, et al. Totally leadless dual-device implantation for combined spontaneous ventricular tachycardia defibrillation and pacemaker function[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(8): 1066.
- [30] Ljungström E, Brandt J, Mörtzell D, et al. Combination of a leadless pacemaker and subcutaneous defibrillator with nine effective shock treatments during follow-up of 18 months[J]. J Electrocardiol, 2019, 56: 1-3.
- [31] 凌天佑, 潘文麒, 吴立群. 房室同步无导线起搏器植入一例[J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(1): 65-66.

(收稿日期:2022-06-30)

(本文编辑:王朝晖)