



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

心力衰竭合并糖尿病患者心脏再同步化治疗疗效的研究进展

邢莎莎¹, 商鲁翔², 刘振东³

【摘要】 心脏再同步化治疗(CRT)是针对伴有心脏非同步收缩的心力衰竭患者的有效治疗方法,其疗效受多种临床因素影响。本文围绕糖尿病这一常见危险因素及临床合并症进行分析,叙述了合并糖尿病对心力衰竭患者CRT植入术后预后的影响,并简述了心力衰竭合并糖尿病患者不良预后的预测因素以及改善该部分患者CRT植入术后预后的措施,以期对合并糖尿病的心力衰竭患者CRT植入术前筛选及术后综合治疗提供参考。

【关键词】 心力衰竭;糖尿病;心脏再同步化疗法;预后;综述

【中图分类号】 R 541.62 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.136

邢莎莎,商鲁翔,刘振东.心力衰竭合并糖尿病患者心脏再同步化治疗疗效的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(7):131-135.[www.syxnf.net]

XING S S, SHANG L X, LIU Z D. Research progress on the efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and diabetes mellitus [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(7): 131-135.

Research Progress on the Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Diabetes Mellitus XING Shasha¹, SHANG Luxiang², LIU Zhendong³

1. Department of Internal Medicine, Lixia No.3 People's Hospital, Jinan 250100, China

2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University/Shandong Provincial Qianfoshan Hospital/Shandong Medicine and Health Key Laboratory of Cardiac Electrophysiology and Arrhythmia, Jinan 250014, China

3. Institute of Basic Medicine, Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

Corresponding author: LIU Zhendong, E-mail: zhendongliu876@126.com

【Abstract】 Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective treatment method for patients with heart failure (HF) accompanied by unsynchronized cardiac contractions, and its efficacy is affected by a variety of clinical factors. This article discusses the influence of diabetes, a common risk factor and clinical complication, on the prognosis of HF patients after CRT implantation, and briefly describes the predictors of poor prognosis of patients with HF and diabetes and the measures to improve the prognosis of these patients after CRT implantation, in order to provide reference for preoperative screening and postoperative comprehensive treatment of CRT implantation in patients with HF and diabetes.

【Key words】 Heart failure; Diabetes mellitus; Cardiac resynchronization therapy; Prognosis; Review

心力衰竭(以下简称心衰)是多种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,其症状负荷重、死亡率和再住院率高,已成为全球重大公共卫生问题^[1]。心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)能有效纠正心衰患者的心脏失同步和电机械功能延迟耦联、减少室内分流、逆转心室重构、改善心功能、降低再入院率和死亡率,已成为治疗慢性心衰

的重要心脏植入型电子器械,并被纳入国内外心衰治疗指南^[2-5]。但多项临床研究显示,仍有约1/3指南适应证内的患者CRT植入术后表现为CRT无应答^[6]。既往研究显示,完全性左束支传导阻滞、性别、窦性心律和QRS持续时间与患者CRT植入术后的反应性和预后有关^[7]。糖尿病是心衰重要的危险因素之一,相比于普通心衰患者,心衰合并糖尿病患者存在更多不同的病理生理改变,如肌原纤维蛋白变性、心肌纤维化等,这些病理重塑加剧了心室的向心性重构和肥厚,影响了心室形态和功能^[8],是心衰恶化、预后不良的重要原因^[9]。但糖尿病是否影响CRT植入术后的疗效及患者远期预后,目前仍存在争议。本文对心衰合并糖尿病患者CRT疗效的研究进展做一综述,以期对合并糖尿病的心衰患者CRT植入术前筛选及术后综合治疗提供参考。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670432)

1.250100 山东省济南市历下区第三人民医院内科

2.250014 山东省济南市,山东第一医科大学第一附属医院 山东省千佛山医院心血管病学 山东省医药卫生心律失常重点实验室

3.250062 山东省济南市,山东第一医科大学 山东省医学科学院基础医学研究所

通信作者:刘振东, E-mail: zhendongliu876@126.com

1 糖尿病与心衰

糖尿病是心衰的重要危险因素,慢性糖尿病可导致糖尿病心肌病,主要表现为心脏舒张功能不全,伴心肌纤维化、心肌细胞肥大、心脏顺应性降低,并逐渐出现收缩功能不全直至心衰。目前被广泛认同的糖尿病导致心衰的机制主要有:高血糖毒性、糖基化终末产物的形成和沉积、继发高血脂和脂毒性、高胰岛素血症和胰岛素毒性、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活、心脏自主神经重构、微血管病变、心肌纤维化、微循环失调及心肌细胞代谢紊乱等^[10]。国外流行病学研究显示,慢性心衰患者糖尿病患病率为24%,心衰住院患者糖尿病患病率可高达40%^[9]。中国心力衰竭注册登记研究纳入的全国88家医院共计8516例心衰患者的基线数据显示,我国住院心衰患者糖尿病患病率为21.7%^[11]。糖尿病是心衰发病率和死亡率增高的独立危险因素,糖尿病患者心衰患病率较普通人群高2.5~3.0倍^[12];一项荟萃分析显示,糖尿病可增加心衰患者28%的全因死亡风险、34%的心血管死亡风险、35%的再入院风险以及41%的复合死亡或入院终点风险^[13]。由此可见,糖尿病是心衰患者的常见病因及合并症,并可增加心衰患者的不良预后发生率^[14],这也提示了有相当数量的心衰患者同时合并糖尿病。

2 心衰合并糖尿病患者 CRT 植入术后的预后情况

2.1 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究的亚组分析 几项评估 CRT 疗效的大型 RCT,如 COMPANION 研究^[15]和 CARE-HF 研究^[16]评估了 CRT 降低心衰患者全因死亡率和心衰再入院率的有效性,这两项 RCT 研究将中重度〔纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级为Ⅲ级或Ⅳ级〕心衰患者随机分配至最佳药物治疗组或最佳药物治疗加 CRT/心脏再同步化治疗除颤器(cardiac resynchronization therapy defibrillator, CRT-D)组,其中糖尿病患者分别占41%、29%;该两项 RCT 研究的亚组分析结果显示, CRT 在降低合并糖尿病与不合并糖尿病患者死亡率和心衰再入院率方面的有效性间差异均无统计意义。此外, MADIT-CRT 研究^[17]和 RAFT 研究^[18]纳入轻中度心衰患者,并将其随机分为优化药物治疗加植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter-defibrillator, ICD)组、优化药物治疗加 CRT-D 组。其中 MADIT-CRT 研究^[19]的亚组分析结果显示,合并糖尿病和不合并糖尿病的心衰患者 CRT-D 逆转心室重构的程度、恶性心律失常事件发生率及设备植入相关并发症发生率间差异无统计学意义,但随访期间合并糖尿病的心衰患者复合终点(死亡或心衰事件)的发生率更高(26.6%与18.0%, $P < 0.001$)。RAFT 研究^[18]的亚组分析结果表明,随访期间合并糖尿病和不合并糖尿病的心衰患者左心室射血分数和左心室容量类似, CRT-D 治疗与糖尿病之间无显著的交互作用($P=0.22$)。但由于这些亚组分析属于事后分析,可能存在合并与不合并糖尿病的心衰患者基线资料不匹配等缺陷,增加了 I 类错误的发生概率,因此应谨慎看待这些亚组分析结果。

2.2 队列研究 一项早期研究纳入 97 例植入 CRT 的心衰患者,其中 33% 合并糖尿病, CRT 植入术后 6 个月随访显示,

合并糖尿病的心衰患者与未合并糖尿病的心衰患者的心功能分级、6 min 步行距离、左心室射血分数、CRT 反应率比较差异无统计学意义;随访 1.5 年显示,合并糖尿病的心衰患者较未合并糖尿病的心衰患者死亡率高,但差异无统计学意义(22%与9%, $P=0.26$),可能是该研究样本量较小、随访时间较短导致^[20]。然而近几年多项研究结果显示,糖尿病与心衰患者 CRT 植入术后无反应和不良心血管预后相关^[21-24]。PEACH 研究^[21]纳入 161 例植入 CRT 的亚洲心衰患者,对其平均随访 3.3 年,结果表明,合并糖尿病的心衰患者的 CRT 反应率、超反应率低于未合并糖尿病的心衰患者(43%与62%, $P=0.010$; 26%与46%, $P=0.008$),死亡和再入院的发生率高于未合并糖尿病的心衰患者(61%与41%, $P < 0.01$),其死亡和再入院的发生风险是未合并糖尿病的心衰患者的 2.29 倍〔95%CI (1.22, 4.31)〕。美国心血管注册中心纳入 18 428 例植入 CRT-D 的老年心衰患者,结果显示,与未合并糖尿病的患者相比,合并糖尿病的患者($n=7\ 083$)随访 1、3 年的死亡风险〔 $HR=1.16$, 95%CI (1.05, 1.29); $HR=1.21$, 95%CI (1.14, 1.29)〕和心衰再入院风险〔 $HR=1.18$, 95%CI (1.09, 1.28); $HR=1.22$, 95%CI (1.15, 1.30)〕更高,但两组植入 CRT-D 后 3 个月内器械相关并发症发生率比较差异无统计学意义〔 $OR=0.90$, 95%CI (0.77, 1.06)〕^[22]。纳入德国 50 个中心的 5 329 例植入 CRT 或 ICD 患者的注册研究显示,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者具有更高的 1 年全因死亡率(9.0%与6.3%, $P=0.001$)和主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率(10.0%与7.3%, $P < 0.001$)^[23]。目前纳入患者例数最多的英国国家数据库中的真实世界的观察性队列研究纳入了 50 084 例植入 CRT 的心衰患者,并对其平均随访 2.7 年,在调整其他危险因素后,多因素 Cox 回归分析结果表明糖尿病可增加 CRT 植入术后患者 14% 的全因死亡风险〔 $HR=1.14$, 95%CI (1.09, 1.19)〕^[24]。纳入 5 个研究的荟萃分析结果显示,患有糖尿病的植入 CRT 的心衰患者随访期间的死亡率为 24.3%,无糖尿病的植入 CRT 的心衰患者的死亡率为 20.4%〔 $OR=1.28$, 95%CI (1.06, 1.55), $P=0.01$ 〕^[25]。根据以上研究结果,可认为合并糖尿病的心衰患者 CRT 植入术后死亡和再入院率升高,但以上研究缺少对于年龄、性别等基线数据的多样化分层,仍需要更多的临床证据揭示糖尿病这一危险因素对于 CRT 植入术疗效的影响。

3 心衰合并糖尿病患者 CRT 植入术后不良预后的预测因素

3.1 CRT 植入术前血糖控制水平 SHAH 等^[26]研究发现,植入 CRT 的心衰患者中糖化血红蛋白 $\leq 7\%$ 的糖尿病患者随访 2 年的不良事件发生率低于糖化血红蛋白 $> 7\%$ 的糖尿病患者($P=0.002$),而糖化血红蛋白 $\leq 7\%$ 的糖尿病患者与非糖尿病患者预后相似($P=0.65$)。PEACH 研究^[21]同样显示,在合并糖尿病的植入 CRT 的心衰患者中,术后无应答者的基线糖化血红蛋白水平明显高于术后应答者。提示控制围术期血糖水平可以降低远期不良事件发生率^[26]。

3.2 胰岛素治疗史 胰岛素治疗可导致患者水钠潴留、增加低血糖的发生风险,且既往研究已证实胰岛素治疗史是糖尿

病合并心衰患者死亡的独立危险因素^[27]。SZEPIETOWSKA等^[28]将植入CRT的患者分为无糖尿病组、未使用胰岛素的糖尿病组、使用胰岛素的糖尿病组,分析三组的预后情况,结果显示,使用胰岛素的糖尿病组随访期间死亡率(16.2%)明显高于未使用胰岛素的糖尿病组和无糖尿病组(分别为9.3%、8.1%)。另一项探讨心衰合并糖尿病患者CRT疗效的队列研究显示,非糖尿病组死亡率为5.15%,非胰岛素治疗的糖尿病组死亡率为8.63%($HR=1.59$, $P=0.24$),胰岛素治疗的糖尿病组死亡率为15.84%($HR=3.05$, $P=0.004$),提示采用胰岛素治疗的心衰合并糖尿病患者死亡风险升高^[29]。胰岛素治疗增加心衰合并糖尿病患者CRT植入术后不良预后风险的可能机制为胰岛素介导的胰岛素抵抗可通过激活交感神经系统、增加血管阻力、促进心肌细胞肥大及心脏血管内膜增厚、导致血管内皮功能紊乱等方式加速心衰进展^[8, 30]。

3.3 缺血性心肌病 既往研究表明,糖尿病所致的冠状动脉微血管病变可明显升高冠心病发生风险,成为心衰发生及发展的独立危险因素^[31-32]。已有多项研究证实,具有缺血性病因的心衰患者CRT植入术后左心室功能改善不良,预后较差^[33]。MADIT-CRT研究^[34]的亚组分析纳入552例植入CRT-D的合并糖尿病的心衰患者,根据是否存在缺血性病因将其分为两组,结果显示,不存在缺血性病因患者比存在缺血性病因患者的死亡和心衰再入院的复合终点的临床获益更高(HR 分别为0.30、0.59),存在缺血性病因患者的左心室舒张末期容积、左心室收缩末期容积的平均减少量均低于不存在缺血性病因患者(24%与18%、36%与29%, P 值均 <0.001),证实伴有明确心肌缺血的合并糖尿病的心衰患者接受CRT-D植入术后心室重构逆转不良。这提示糖尿病与其所导致的冠状动脉微血管病变的交互作用影响心衰合并糖尿病患者CRT植入术后的预后,其可能机制在于缺血加剧了心肌组织起搏不敏感及缺血区瘢痕组织的致心室重构作用^[35]。

4 改善心衰合并糖尿病患者CRT植入术后预后的措施

近期研究显示,新型糖尿病治疗药物及CRT导线植入方式改变、参数优化可改善植入CRT的糖尿病患者的预后^[36-37]。SARDU等^[36]研究显示,在常规降糖药物基础上加用胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA)的植入CRT-D的合并糖尿病的心衰患者与未使用GLP-1 RA的植入CRT-D的合并糖尿病的心衰患者相比,其随访期间NYHA分级明显降低、6 min步行距离延长[(311.5 ± 25.2) m与(228.2 ± 26.5) m, $P < 0.05$]、CRT应答率提高(67.0%与57.2%, $P < 0.05$),且室性心律失常和心衰再入院的发生率降低[$HR=0.964$, 95% CI (0.96, 0.99); $HR=0.119$, 95% CI (0.03, 0.51)]。另一项多中心RCT研究将195例合并糖尿病的植入CRT-D的心衰患者随机分为双极左心室起搏组和多极左心室起搏组,随访1年的结果显示,多极左心室起搏组的心衰再入院率(15.2%与25.0%, $P=0.046$)、左心室导线移位率(1.0%与9.4%, $P=0.0018$)均低于双极左心室起搏组^[37]。但目前关于糖尿病影响心衰患者CRT植入术后预后的机制尚未完全清楚,未来需要进行更多研究以改善合并糖尿病的心衰患者CRT植入

术后的预后。

5 小结与展望

尽管糖尿病可增加心衰患者CRT植入术后的不良结局发生率,但上述研究均显示,CRT植入术可明显降低心衰合并糖尿病患者的全因死亡和心衰再入院的硬终点事件发生率^[21-25],因此对于符合指南中CRT植入术适应证的心衰合并糖尿病患者,CRT植入术仍然是值得推荐的^[38]。糖尿病和心衰之间具有诸多共同的病理生理学机制,控制这两种疾病的协同作用以及优化糖尿病治疗有助于改善心衰患者预后^[38]。应开展多学科的综合干预及管理,特别是合并不良预后危险因素的高危人群,以改善患者的临床结局。未来需要更多的临床证据揭示糖尿病对于CRT疗效的影响以及改善该部分患者预后的措施,以便对心衰合并糖尿病患者进行CRT植入术前筛选和治疗的优化管理,使得心衰合并糖尿病患者能够最大限度地获益于CRT植入术。

作者贡献:邢莎莎、商鲁翔进行文章的构思与设计、文献检索及整理,撰写论文;刘振东对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ORSO F, FABRI G, MAGGIONI A P. Epidemiology of heart failure [M] // Heart Failure. Cham: Springer International Publishing, 2016: 15-33. DOI: 10.1007/164_2016_74.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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2018[J].中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文),2018,2(4):196-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [3] 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. DOI: 10.1002/ehf.592.
- [4] 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]. Circulation, 2017, 136(6): e137-161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- [5] 胡威,苏芳菊,张卫泽.左室四极导线在心脏再同步化治疗中的应用进展[J].心血管病学进展,2020,41(3):268-271. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.013. HU W, SU F J, ZHANG W Z. Application of left ventricular quadripole in cardiac resynchronization therapy [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2020, 41(3): 268-271. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.013.
- [6] NAQVI S Y, JAWAID A, GOLDENBERG I, et al. Non-response

- to cardiac resynchronization therapy [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15 (5): 315–321. DOI: 10.1007/s11897-018-0407-7.
- [7] RICKARD J, MICHTALIK H, SHARMA R, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: a systematic review [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225: 345–352. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.078.
- [8] JIA G H, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (1): 21–28. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4.
- [9] DEI CAS A, KHAN S S, BUTLER J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3 (2): 136–145. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.08.004.
- [10] DUNLAY S M, GIVERTZ M M, AGUILAR D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update [J]. *Circulation*, 2019, 140 (7): e294–324. DOI: 10.1161/cir.0000000000000691.
- [11] 张健, 张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30 (5): 413–416.
ZHANG J, ZHANG Y H. China heart failure registry study——a multicenter, prospective investigation for preliminary analysis on etiology, clinical features and treatment in heart failure patients [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2015, 30 (5): 413–416.
- [12] SEFEROVIC P M, PETRIE M C, FILIPPATOS G S, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (5): 853–872. DOI: 10.1002/ejhf.1170.
- [13] DAURIZ M, MANTOVANI A, BONAPACE S, et al. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (11): 1597–1605. DOI: 10.2337/dc17-0697.
- [14] 毛玉琳, 何胜虎. 2型糖尿病和慢性心力衰竭 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41 (5): 491–494. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.012.
MAO Y L, HE S H. Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2020, 41 (5): 491–494. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.012.
- [15] BRISTOW M R, SAXON L A, BOEHMER J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (21): 2140–2150. DOI: 10.1056/nejmoa032423.
- [16] CLELAND J G, DAUBERT J C, ERDMANN E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (15): 1539–1549. DOI: 10.1056/NEJMoa050496.
- [17] MOSS A J, HALL W J, CANNOM D S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (14): 1329–1338. DOI: 10.1056/NEJMoa0906431.
- [18] TANG A S, WELLS G A, TALAJIC M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (25): 2385–2395. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540.
- [19] MARTIN D T, MCNITT S, NESTO R W, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4 (3): 332–338. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959510.
- [20] KIÈS P, BAX J J, MOLHOEK S G, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96 (1): 108–111. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.055.
- [21] TAN E S J, LIM J, CHAN S P, et al. Effect of diabetes mellitus on cardiac resynchronization therapy and to prognosis in heart failure (from the prospective evaluation of Asian with cardiac resynchronization therapy for heart failure study) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124 (6): 899–906. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.06.004.
- [22] ECHOUFFO-TCHEUGUI J B, MASOUDI F A, BAO H K, et al. Diabetes mellitus and outcomes of cardiac resynchronization with implantable cardioverter-defibrillator therapy in older patients with heart failure [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9 (8): e004132. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004132.
- [23] KAYA E, SENGES J, HOCHADEL M, et al. Impact of diabetes on clinical outcome of patients with heart failure undergoing ICD and CRT procedures: results from the German Device Registry [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (3): 984–995. DOI: 10.1002/ehf2.12613.
- [24] LEYVA F, ZEGARD A, OKAFOR O, et al. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50 084 implantations [J]. *Europace*, 2019, 21 (5): 754–762. DOI: 10.1093/europace/euy267.
- [25] SUN H, GUAN Y Q, WANG L, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 25. DOI: 10.1186/s12872-015-0018-0.
- [26] SHAH R V, ALTMAN R K, PARK M Y, et al. Usefulness of hemoglobin A (1c) to predict outcome after cardiac resynchronization therapy in patients with diabetes mellitus and heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110 (5): 683–688. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.056.
- [27] COSMI F, SHEN L, MAGNOLI M, et al. Treatment with insulin is

- associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (5): 888-895. DOI: 10.1002/ejhf.1146.
- [28] SZEPIETOWSKA B, KUTYIFA V, RUWALD M H, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116 (3): 393-399. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.04.053.
- [29] MANGIAVACCHI M, GASPARINI M, GENOVESE S, et al. Insulin-treated type 2 diabetes is associated with a decreased survival in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31 (11): 1425-1432. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01206.x.
- [30] RIEHLE C, ABEL E D. Insulin signaling and heart failure [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (7): 1151-1169. DOI: 10.1161/circresaha.116.306206.
- [31] NAITO R, MIYAUCHI K. Coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus [J]. *Int Heart J*, 2017, 58 (4): 475-480. DOI: 10.1536/ihj.17-191.
- [32] INFANTE T, FORTE E, AIELLO M, et al. In vivo and in vitro analysis in coronary artery disease related to type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 209. DOI: 10.3389/fendo.2017.00209.
- [33] YOKOSHIKI H, MITSUYAMA H, WATANABE M, et al. Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy [J]. *J Arrhythm*, 2017, 33 (5): 410-416. DOI: 10.1016/j.joa.2017.03.002.
- [34] GEORGE J, BARSHESET A, MOSS A J, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in diabetic patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2012, 17 (1): 14-21. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2011.00476.x.
- [35] DE ROEST G J, WU L N, DE COCK C C, et al. Scar tissue-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: an acute pressure-volume loop study [J]. *Am Heart J*, 2014, 167 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.01.004.
- [36] SARDU C, PAOLISSO P, SACRA C, et al. Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 137. DOI: 10.1186/s12933-018-0778-9.
- [37] SARDU C, BARBIERI M, SANTAMARIA M, et al. Multipolar pacing by cardiac resynchronization therapy with a defibrillator treatment in type 2 diabetes mellitus failing heart patients: impact on responders rate, and clinical outcomes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16 (1): 75. DOI: 10.1186/s12933-017-0554-2.
- [38] GIRERD N, ZANNAD F, ROSSIGNOL P. Review of heart failure treatment in type 2 diabetes patients: it's at least as effective as in non-diabetic patients! [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41 (6): 446-455. DOI: 10.1016/j.diabet.2015.06.004.

(收稿日期: 2021-03-21; 修回日期: 2021-05-06)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第 130 页)

- [43] MAKKAR R R, KEREIAKES D J, AGUIRRE F, et al. Intracoronary allogeneic heart stem cells to achieve myocardial regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (36): 3451-3458. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa541.
- [44] TSILIMIGRAS D I, OIKONOMOU E K, MORIS D, et al. Stem cell therapy for congenital heart disease: a systematic review [J]. *Circulation*, 2017, 136 (24): 2373-2385. DOI: 10.1161/circulationaha.117.029607.
- [45] SANO S, SANO T, ISHIGAMI S, et al. Cardiac stem cell therapy: does a newborn infant's heart have infinite potential for stem cell therapy? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 124 (9): 1-6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.124.
- [46] BITTLE G J, WEHMAN B, KARATHANASIS S K, et al. Clinical progress in cell therapy for single ventricle congenital heart disease [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (7): 1060-1062. DOI: 10.1161/circresaha.117.310702.
- [47] SHARMA S, MISHRA R, BIGHAM G E, et al. A Deep proteome analysis identifies the complete secretome as the functional unit of human cardiac progenitor cells [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (5): 816-834. DOI: 10.1161/circresaha.116.309782.
- [48] OH H. Cell therapy trials in congenital heart disease [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (8): 1353-1366. DOI: 10.1161/circresaha.117.309697.
- [49] TARUI S, SANO S, AOH H. Stem cell therapies in patients with single ventricle physiology [J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2014, 10 (2): 77-81. DOI: 10.14797/mdeej-10-2-77.

(收稿日期: 2021-04-05; 修回日期: 2021-06-02)

(本文编辑: 谢武英)