

射血分数正常的心力衰竭的研究进展

刘启明 崔永亮 陈丽华综述 周胜华审校

【摘要】 射血分数正常的心力衰竭(heart failure with a normal ejection fraction, HFNEF), 通常也称为舒张性心力衰竭, ESC2008 年的心力衰竭指南中建议称其为左室射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HF-PEF), 目前尚缺乏针对射血分数正常的心力衰竭的公认诊断标准及最适治疗方案。在 HFNEF 的发病机制乃至诊疗过程中仍存在许多问题, 有待我们进一步探索。

【关键词】 心力衰竭; 射血分数; 诊断; 治疗

1 射血分数正常的心力衰竭(HFNEF)的定义

在具有典型心力衰竭临床表现的患者中, 约 30%~50% 的患者左室射血分数(LVEF)在正常范围内, 这些患者以老年女性居多。这类充血性心力衰竭即射血分数正常的心力衰竭(heart failure with a normal ejection fraction, HFNEF), 通常被称为舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)^[1]。然而, HFNEF 不完全等同于 DHF, 它同样可见于收缩性心力衰竭(SHF), ESC2008 年的心力衰竭指南中建议称其为左室射血分数保留的心力衰竭(HF-PEF)。心室肌于舒张期出现机械性能异常, 可表现为等容舒张期、心室快速充盈期、心室缓慢充盈期以及心房收缩期等时限延长且不完全, 且不完全损伤心室接纳血液的能力时, 称为舒张性功能不全^[2]。随病情进展, 有心力衰竭临床症状及体征, 而 LVEF 正常, 左室不大者, 诊断为舒张性心力衰竭。

然而, 在一些大型临床试验中 LVEF 呈单峰(单众数)分布, 且所有心力衰竭患者的舒张性功能不全均主要由间质胶原沉积增加和细胞蛋白重塑所致, 再加上缺乏特异性方法鉴别 DHF, 因此, 称为 HFNEF 更准确^[3]。值得一提的是, 尽管这些患者有舒张功能障碍, 但却很少伴收缩功能障碍^[4]。

2 HFNEF 的病因

迄今为止, 对 HFNEF 的发病机理尚无统一认识, 多数学者认为钙超载导致主动松弛受损及

心肌僵硬增加是其发生发展的两个主要原因^[5,6]。所有可以导致左室舒张功能障碍的因素均可引发 HFNEF, 包括心瓣膜病、心包疾病、心腔内肿块^[7]。合并高血压、贫血、肾功能不全、冠心病、糖尿病等患者的心力衰竭发生率会更高^[8]。

3 HFNEF 的诊断

HFNEF 的诊断主要通过左室舒张功能异常的指标进行综合分析。舒张功能指标可以分为 3 组: (1)等容舒张指标; (2)舒张期左室压力-容积相关曲线获得的左室被动特性指标; (3)多普勒超声心动图及核素心血池显影所获得的左室舒张期充盈指标。全面评价心室舒张功能往往需要综合胸片、心电机械图、组织多普勒超声、血浆 B 型利钠肽(BNP)、心导管心室造影以及放射性核素心血池扫描等多种检查结果^[9]。

2007 年 ESC 专家共识提出如下诊断标准^[3]: (1)充血性心力衰竭的症状或体征; (2)正常和轻度异常的左室舒张功能: LVEF>50%, 左室舒张末容积指数(LVEDVI)<97 ml/m²; (3)舒张性心功能不全的证据。

其中舒张性心功能不全的证据包括:

(1)有创性检查结果是确切证据, 包括左室舒张末压>16 mmHg 或平均肺毛细血管楔压>12 mmHg。

(2)无创检查评价舒张性左室功能不全的指标: ①组织多普勒: 测量左室基底(二尖瓣环)的长轴心肌缩短速度或长轴速度(E/E')比值>15 是左室舒张功能不全的诊断根据, 如 E/E'<8 则可排除 HFNEF 的诊断。E/E' 比值介于 8~15

时,不能作出肯定诊断,应结合其他无创指标。②血流多普勒测定的二尖瓣速度 E/A 比值或肺静脉血流速度。③左室重量指数(LVMI) $>122\text{ g/m}^2$ (女性)或 $>149\text{ g/m}^2$ (男性),是诊断 HFNEF 的充分证据。④左房容积指数(LAVI) $>40\text{ ml/m}^2$ 可诊断左室舒张功能不全。左房容积指数 $<29\text{ ml/m}^2$ 是排除 HFNEF 的必须条件。

(3)心电图证明的房颤。

(4)血浆 BNP $>200\text{ pg/ml}$ 或 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP) $>220\text{ pg/ml}$ 。

总之,2007 年 ESC 专家共识对如何诊断和排除 HFNEF 都达成了共识。

4 HFNEF 的治疗

目前还没有关于 HFNEF 治疗的随机、双盲、对照、多中心临床实验,因此对 HFNEF 的治疗只是基于小样本的临床调查及经验性方法。2008 年 ESC 颁布的《急/慢性心力衰竭诊断及治疗指南》指出,目前尚缺乏可靠的治疗方法降低 HFNEF 的发病率和死亡率。利尿剂可控制水钠潴留,并能缓解呼吸困难及水肿,控制合并房颤患者的心室率及合理治疗高血压和心肌缺血也很重要。对于合并高血压的 HFNEF 患者,推荐积极降压治疗(通常联合用药)。

4.1 利尿剂

利尿剂可降低左室容量、减少肺静脉淤血和体液储留、改善症状。研究发现,利尿剂可以明显改善 HFNEF 患者的症状和 1 年内的生活质量^[10]。在急性期应用襻利尿剂,可以迅速减轻临床症状;但对于慢性 HFNEF 患者,应采用较小剂量的利尿剂,以免患者出现低血压。充血症状消失后,利尿剂要逐步减量。长期应用利尿剂可引起神经-激素活性增加,肾素活性增加,反可使 HFNEF 恶化。

4.2 硝酸酯类药物

硝酸酯类药物可减少心脏前负荷,减轻肺淤血。为避免左室舒张末期压力下降过大,也应小剂量应用,并根据患者病情变化调整剂量。可选择对血压影响较小的长效硝酸酯类药物,然而,有研究指出 HFNEF 患者口服硝酸异山梨酯加盐酸胺苯吡嗪与服用安慰剂相比较,年病死率并无明显变化^[11]。因此,尚需前瞻、双盲和随机临床试验作进一步研究。

4.3 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂可降低心率,延长舒张期,改善充盈,增加舒张末容积;其负性肌力作用可降低耗氧量,改善心肌缺血;通过抑制交感神经的血管收缩作用,可降低后负荷;还可阻止通过儿茶酚胺引起的心肌损害。 β 受体阻滞剂不仅适用于 HFNEF,也适用于混合性心力衰竭。已有许多临床试验证实,它能改善心力衰竭症状和心功能指标,减少死亡。SENIORS 研究是第一个验证 β 受体阻滞剂对老年心力衰竭患者疗效的研究,表明奈比洛尔可显著降低心力衰竭患者(无论射血分数为多少)的全因死亡率和心血管事件住院率^[12,13]。SWEDIC 试验是包括 113 例 HFNEF 患者的多中心、随机、双盲、对照研究,发现卡维地洛可明显改善左室舒张功能,尤其是对于基础心率较快的 HFNEF 患者^[14]。

4.4 肾素-血管紧张素系统阻滞剂

血管紧张素 II 转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)能降低血压和心脏后负荷,减少动脉壁的厚度与僵硬性,减弱血管紧张素 II 对冠状动脉的收缩作用,改善心功能。在 CHARM 研究中,LVEF $>40\%$ 的心力衰竭患者加用坎地沙坦后,心血管事件发生率和死亡率有降低的趋势^[15]。SILVHIA 研究采用双盲法比较以厄贝沙坦(150~300 mg/d)与阿替洛尔(50~100 mg/d)为基础的治疗方案。随访 48 周后的结果显示,厄贝沙坦在逆转左室肥厚的同时能改善左心室舒张功能^[15]。

然而,迄今最大规模的随机对照试验,厄贝沙坦治疗收缩功能保存的心力衰竭研究(I-PRESERVE)结果并不乐观^[16]。该试验入选 4 128 例年龄 >60 岁的心力衰竭患者,且 LVEF $\geq 45\%$ 。治疗组应用厄贝沙坦,以滴定方法逐渐增加剂量至 300 mg/d;对照组应用安慰剂。所有患者均接受利尿剂、 β 受体阻滞剂等治疗。随访 4.5 年,结果显示厄贝沙坦组与安慰剂组相比,主要终点及次要终点均无显著差异。I-PRESERVE 研究未取得预期的阳性结果,可能存在多种原因,如脱落率过高(33%)、受基础治疗的影响等。

4.5 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂一直被认为特别适用于 HFNEF 的治疗。非二氢吡啶类钙通道阻滞剂可减慢

心率、延长舒张期、增加左室充盈,减少心肌耗氧量,尤其适用于有房扑或房颤伴快速心室率的患者。维拉帕米能改善舒张功能参数,并能改善左室充盈速度和心力衰竭评分。Packer 等^[17]采用双盲法对盐酸维拉帕米治疗 LVEF 正常、而左心室舒张期充盈受损的心力衰竭患者进行了研究。结果表明,与安慰剂比较,盐酸维拉帕米使心力衰竭患者运动量提高、左心室充盈率达到高峰的时间缩短。

4.6 慎用正性肌力药物

多数学者认为,在左室射血分数正常时,应用此类药物并无益处,还可能恶化 HFNEF 的病理过程。即使短期用药也可能导致能量生成不足,引起心肌缺血,加快心率并诱发心律失常。这些药物短期用于与 HFNEF 相关的肺水肿可能有益。然而,其有益作用尚存争议。洋地黄增加能量需求,并在舒张期发生相对钙负荷过量可能恶化心脏舒张功能。

其他如他汀类药物, Fukuta 等^[18]在临床试验的基础上,首次提出他汀类可以降低 HFNEF 患者的病死率,其原因可能为他汀类药物有抗心肌纤维化、轻度降血压及增加动脉壁的顺应性的作用。

总之,直到现在 HFNEF 治疗仍未引起足够重视,目前尚没有明确的证据支持某种治疗可以改善预后。

参 考 文 献

- [1] Ahmed A, Roseman JM, Duxbury AS, et al. Correlates and outcomes of preserved left ventricular systolic function among older adults hospitalized with heart failure[J]. Am Heart J, 2002, 144(2):365-372.
- [2] Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3):317-327.
- [3] Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2007, 28(20):2539-2550.
- [4] Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(5):603-606.
- [5] Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II Causal Mechanisms and Treatment[J]. Circulation, 2002, 105(12):1503-1508.
- [6] Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? [J]. Circ Res, 2004, 94(12):1533-1542.
- [7] Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(3):500-506.
- [8] Little WC. Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: diastolic heart failure [J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2008, 119:93-99; discussion 99-102.
- [9] Schmidt AG, Pieske B. Diastolic heart failure - diagnostics [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2005, 130(19):1208-1212; quiz 1217-1220.
- [10] Yip GW, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction[J]. Heart, 2008, 94(5):573-580.
- [11] Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group [J]. Circulation, 1990, 81(2 Suppl): III 48-III 53.
- [12] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) [J]. Eur Heart J, 2005, 26(3):215-225.
- [13] McMurray J. Making sense of SENIORS[J]. Eur Heart J, 2005, 26(3):203-206.
- [14] Bergström A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC) [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(4):453-461.
- [15] Müller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, et al. Blood pressure and left ventricular geometric pattern determine diastolic function in hypertensive myocardial hypertrophy [J]. J Hum Hypertens, 2003, 17(12):841-849.
- [16] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2008, 359(23):2456-2467.
- [17] Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group [J]. Circulation, 1999, 100(23):2312-2318.
- [18] Fukuta H, Sane DC, Brucks S, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report [J]. Circulation, 2005, 112(3):357-363.

(收稿:2008-11-25 修回:2009-01-13)

(本文编辑:丁媛媛)