

射血分数保留型心力衰竭与冠状动脉微循环障碍

任昌振 董士铭 胡博文 杨本钊 张艳达 贺治青 梁春

【摘要】 射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)是一种复杂的临床综合征,因其发病机制不清,目前尚无有效改善预后的治疗手段。证据表明,多重共病继发的冠状动脉微循环障碍(CMD)可能是导致 HFpEF 的重要致病机制之一。该文就 HFpEF 发生发展中 CMD 致心肌缺血、心肌纤维化等作用机制,以及 HFpEF 治疗策略中以 CMD 为新靶点的探索作简要阐述。

【关键词】 心力衰竭;射血分数保留;冠状动脉微循环障碍

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.001

射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)约占所有心力衰竭(心衰)的 50%,但目前尚缺乏有效的治疗策略,这在一定程度上与其发病机制不明有关。近年来,基于多项前瞻性、观察性队列研究^[1-3],发现 HFpEF 的发生发展可能与冠状动脉微循环障碍(CMD)密切相关。HFpEF 患者最常见的临床表型(如合并肥胖、高血压、糖尿病等疾病的老年妇女)与 CMD 患者在人群上有很大重叠。上述证据为 CMD 是 HFpEF 潜在病理生理机制提供了有力支持。

1 HFpEF

心衰是由各种心脏结构或功能原因导致收缩或舒张功能障碍而引起的一组临床综合征^[4]。从全球来看,心衰在发达国家成年人口中的发生率为 1%~2%,而在 70 岁以上的老年人群发生率超过 10%^[5]。2016 年欧洲心衰指南^[4]根据左室射血分数将心衰分为 3 种类型:射血分数降低型心衰(HFrEF)、射血分数中间值型心衰(HFmrEF)和 HFpEF。流行病学研究表明随着人口老龄化和心血管危险因素的增加,HFpEF 的患病率在未来几十年将稳步上升^[6]。

尽管 HFpEF 左室射血分数正常,但患者死亡

率和心衰再入院率与 HFrEF 相比无显著差异^[7],而 HFpEF 患者往往由于多种疾病共存导致非心血管原因的死亡率更高^[8]。迄今为止,尚缺乏能够切实改善 HFpEF 患者中长期预后的有循证医学证据支持的治疗方案。近年来,越来越多的证据表明,多病共存继发的 CMD 可能是 HFpEF 发生发展的潜在机制之一。

2 CMD

微循环是由小动脉、小静脉和毛细血管组成的复杂网络,负责为局部组织提供动态应答的组织灌注,以满足其氧气需求,并参与营养输送和代谢产物清除^[9]。冠状动脉(冠脉)微循环系统由前小动脉(直径 100~500 μm)、小动脉(直径<100 μm)、毛细血管和微静脉构成,是心肌组织进行营养物质和代谢产物交换的场所^[10]。由于空间分辨率的限制,常规的侵入性和非侵入性血管造影只能观察直径>500 μm 的冠脉血管,无法直观活体评估冠脉微循环的功能和形态改变。冠脉微循环及其周边组织结构、功能和血管外异常会损害心肌灌注并导致缺血^[11],这一疾病过程被称为 CMD。

冠脉微循环的结构性异常包括腔内梗阻、血管壁浸润、血管重构、血管稀疏和血管周围纤维化等。平滑肌肥大和胶原沉积增加导致中膜增厚,进一步引起冠脉壁内的不良重构。冠脉微循环的功能性异常包括内皮细胞、自主神经和平滑肌细胞功能异常,这些异常会导致冠脉微血管的扩张受损或收缩增强。影响冠脉微循环的血管外因素包括心率加

基金项目:国家自然科学基金(81473445, 91539118, 81611130092);上海市科委优秀学术带头人计划(17XD1405000);上海市医学领军人才计划(LJRC2015-21)

作者单位:200003 上海,海军军医大学附属长征医院心血管内科
通信作者:梁春, E-mail:chunliang@smmu.edu.cn

快、血压降低以及血管壁外压力增加等。上述致病因素干扰冠脉系统的正常生理功能,导致心肌血流量对心肌氧需求量变化的欠应答或无应答,从而诱发心肌缺血^[12]。

3 HFpEF 发生发展中的 CMD 机制

有研究证实,炎症标志物(如 C-反应蛋白)与心衰患者左室舒张末期压力相关^[13]。在 HFpEF 人群中,内皮细胞功能障碍与心衰症状加重、心功能下降等密切相关^[14]。因此,有学者认为 HFpEF 患者的常见合并症(如肥胖、慢性肾病、糖尿病、慢性阻塞性肺病、高血压等)所引发的炎症反应是 CMD 的潜在致病因素^[15],肥胖可能是其中最重要的因素。旨在探讨抗高血压与降脂治疗是否有助于预防心血管疾病发生的大规模 ALLHAT 临床试验表明,入组时高体质量指数(BMI)是 HFpEF 发生的最强预测因子^[16]。而关于肥胖患者 CMD 与心血管风险的研究发现,冠脉血流储备(CFR)减少与不良结果独立相关^[17]。Murthy 等^[18]对 1 218 例疑似心肌缺血患者进行灌注显像的分析研究发现,CFR 受损(即 CFR<2.0)患者的心脏事件发生率更高,主要表现为因心衰发作入院。此外,多项研究提示有症状的 CMD 患者和非阻塞性冠状动脉疾病患者通常为伴有多种合并症的老年女性,这类人群在心脏影像学检查时经常表现为不同程度的左室舒张功能障碍^[1-2]。而 HFpEF 也主要见于多合并症负担的老年人,其临床表现与这类 CMD 患者相似^[19]。这些发现强烈提示 CMD 与 HFpEF 之间可能存在某种关系。PROMIS-HFpEF 研究^[3]是全球第一个以 HFpEF 中 CMD 发生率及其相关性为主要研究目的的多国家、多中心前瞻性研究,结果显示在纳入的 202 例 HFpEF 患者中,有 151 例合并 CMD,共病率高达 75%,并证实其与系统性内皮功能障碍及心衰严重程度高度相关。

基于上述基础和临床研究的结果,有学者提出 HFpEF 本质上可能也是一种微血管系统的疾病^[20]。Paulus 等^[20]对 HFpEF 心肌重构及功能障碍的过程进行了详细描述:首先是合并症(如超重或肥胖、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、盐敏感性高血压等),特别是肥胖,可诱发全身前炎症状态,引起冠脉微血管内皮炎性反应;这种炎症状态使内皮细胞产生过多的活性氧(ROS),限制了相邻心肌细胞的一氧化氮(NO)生物利用度,而逐渐形成 CMD;被炎症反应激活的内皮细胞中某些分子的表达促进

了单核细胞向上皮的迁移,进而释放出转化生长因子- β (TGF- β),促进了成纤维细胞的出现,使胶原沉积到间质空间;NO 生物利用度受限,降低了心肌细胞环磷酸鸟苷(cGMP)含量和蛋白激酶 G(PKG)的活性,解除了 PKG 对心肌细胞肥大的抑制,从而诱导向心型左室重构,并通过肌联蛋白(titin)的低磷酸化使心肌细胞变僵硬;心肌细胞僵硬和成纤维细胞胶原沉积增加均可引起心肌纤维化^[21]。冠脉微血管的重构导致 CFR 受损,继发临床或亚临床心肌缺血,最终引发左室收缩和舒张功能障碍^[22]。

总之,冠脉微循环的结构和功能改变可引起心肌结构和功能改变进而导致心衰。大量证据表明,炎症反应诱发的 CMD 可能是导致 HFpEF 发生发展的潜在因素之一,而改善微循环则可能成为 HFpEF 治疗的新靶点。

4 CMD 作为 HFpEF 治疗新靶点的探索

HFpEF 患者未来的管理策略不应仅限于对血压和合并症的控制,还应全面评估和有效干预 CMD,特别是对内皮功能障碍的治疗。从 CMD 进展到 HFpEF 并不是一蹴而就,也不是所有 CMD 患者都会发展成 HFpEF。这为直接干预提供了重要的窗口期,甚至可能延缓或者阻断其进展为 HFpEF。

目前认为合并症诱发的全身性炎症反应是整个 HFpEF 事件链的起始因素,虽然调节细胞因子的抗炎药物在动物模型中显示出令人鼓舞的效果^[23],但针对炎症反应途径的临床研究仍十分有限。阿那白滞素(anakinra)是治疗类风湿性关节炎患者的一种白细胞介素-1 受体拮抗剂,在包括 28 例 HFpEF 患者的随机安慰剂对照试验中,应用阿那白滞素的 HFpEF 患者峰值耗氧量未能改善,但在运动时间和生活质量方面有明显改善^[24]。也有学者认为,他汀类药物对治疗 HFpEF 可能有益^[24]。GISSI-HF 试验是一项旨在探究 n-3 多不饱和脂肪酸对于治疗慢性心衰患者疗效的大型随机、双盲、安慰剂对照试验,结果显示,瑞舒伐他汀对射血分数>40%的心衰患者未表现出显著的临床获益^[25]。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)均可降低 HFpEF 患者的心血管全因死亡率和心衰住院率,然而未能证明其使 HFpEF 患者其临床获益。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARIN)是心衰治疗领域的新星,其代表药物沙库巴曲缬沙坦(sacubitril/valsartan)在对

HFpEF 治疗的 II 期试验中显示出了有益作用^[26]。然而,令人失望的是 PARAGON-HF 试验近期公布的研究结果显示,在射血分数 $\geq 45\%$ 的心衰患者中,沙库巴曲缬沙坦未显著降低心衰住院率和心血管全因死亡率^[27]。

证据表明,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂(如恩格列净、卡格列净、达格列净等)能够降低 2 型糖尿病患者的住院风险。纳入 7 020 例 2 型糖尿病心血管事件高危患者的 EMPA-REG OUTCOME 研究发现,恩格列净在随访时间中位数 3.1 年内显著降低了心衰住院率^[28]。该保护作用不能仅归因于有效控制血糖,因为研究数据表明用药对早期糖化血红蛋白的影响不大。另一项包括约 1 万多例糖尿病患者(其中 2/3 有动脉粥样硬化病史)的多中心、双盲、平行、随机、安慰剂对照研究发现,卡格列净治疗 3.6 年后患者心衰住院风险显著降低^[29],并推测 SGLT-2 抑制剂可通过渗透性利尿减少体液超载,降低心脏对氧的需求^[30]。此外, DAPA-HF 研究^[31]显示,达格列净能显著降低 HFrEF 患者的不良事件发生率,并且糖尿病和非糖尿病患者的获益程度无差别,进一步证明了 SGLT2 抑制剂可发挥独立于降糖机制以外的心脏保护作用。目前 SGLT2 抑制剂在 HFpEF 人群中的大型临床研究也正在进行^[32],以评估在 HFpEF 合并 CMD 患者中早期应用 SGLT-2 抑制剂能否减少心衰的住院率和死亡率,结果值得期待。

5 小结

多重疾病继发的 CMD 可能是 HFpEF 重要的致病机制之一。冠脉微循环的结构和功能改变可能引起心肌结构和功能改变,进而导致心衰。因此,CMD 作为 HFpEF 发病的早期疾病标志及干预靶点似乎是合理的,HFpEF 患者未来的管理策略不仅应关注全身血压及共病的控制,还应关注 CMD 的全面评估和有效干预。

参 考 文 献

- [1] Thomson LE, Wei J, Agarwal M, et al. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the women's ischemia syndrome evaluation[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(4):10.
- [2] Bakir M, Nelson MD, Jones E, et al. Heart failure hospitalization in women with signs and symptoms of ischemia; a report from the women's ischemia syndrome evaluation study[J]. Int J Cardiol, 2016, 223:936-939.

- [3] Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF [J]. Eur Heart J, 2018, 39(37):3439-3450.
- [4] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 Heart J, 2016, 37(27):2129-2200.
- [5] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(12):1574-1585.
- [6] Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(10):591-602.
- [7] Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20):2476-2486.
- [8] Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, et al. Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(5):556-569.
- [9] Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease[J]. Eur Heart J, 2017, 38(25):1951-1958.
- [10] Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1):48-62.
- [11] Chen C, Wei J, AlBadri A, et al. Coronary microvascular dysfunction-epidemiology, pathogenesis, prognosis, diagnosis, risk factors and therapy[J]. Circ J, 2016, 81(1):3-11.
- [12] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update [J]. Eur Heart J, 2014, 35(17):1101-1111.
- [13] Shah SJ, Marcus GM, Gerber IL, et al. High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction [J]. J Card Fail, 2006, 12(1):61-65.
- [14] Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, et al. Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1):36-40.
- [15] Tschope C, Van Linthout S. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction [J]. Curr Heart Fail Rep, 2014, 11(4):436-444.
- [16] Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the

- antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial[J]. *Circulation*, 2008, 118(22):2259-2267.
- [17] Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(7):707-717.
- [18] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(24):2518-2527.
- [19] Nelson MD, Wei J, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction as female-pattern cardiovascular disease: the chicken or the egg?[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(10):850-852.
- [20] Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):263-271.
- [21] Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin[J]. *Circulation*, 2015, 131(14):1247-1259.
- [22] Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2015, 131(6):550-559.
- [23] Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(5):681-694.
- [24] Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(8):e005036.
- [25] Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645):1231-1239.
- [26] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851):1387-1395.
- [27] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620.
- [28] Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11):1094.
- [29] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21):2099.
- [30] Dawwas GK, Smith SM, Park H. Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(1):28-36.
- [31] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [32] Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-preserved trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1279-1287.

(收稿:2020-05-31 修回:2020-09-25)

(本文编辑:丁媛媛)