

# 射血分数保留的心力衰竭：挑战与机遇

胡晓惠 牛梦瑶 刘志浩 张静

**【摘要】** 射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 的病理生理机制尚未完全明确。不同于射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF), HFpEF 的治疗手段有限。该文主要介绍钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制 (ARNI)、抗纤维化、抗炎等药物治疗,以及运动康复、房间隔分流器等非药物治疗在 HFpEF 中的应用。

**【关键词】** 射血分数保留的心力衰竭;药物治疗;运动康复;房间隔分流装置

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.06.007

射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 多见于老年,尤其是女性患者,常合并肥胖、高血压、糖尿病,其病理生理机制尚未完全明确。尽管  $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、螺内酯在 HFpEF 中被广泛应用,但未能改善患者预后。

## 1 药物治疗

### 1.1 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂已成为 HFrEF “新四联” 用药之一,也是当前唯一被大型临床研究证明可改善 HFpEF 临床终点的药物,2022 年美国心脏病学会 / 美国心脏协会 / 美国心衰学会 (AHA/ACC/HSFA) 心力衰竭 (心衰) 指南推荐 SGLT-2 抑制剂用于治疗 HFpEF<sup>[1]</sup>。在因失代偿性心衰住院的 2 型糖尿病患者中,早期应用索格列净可使心血管死亡、因心衰住院和心衰紧急就诊的总发生率降低 33%<sup>[2]</sup>。无论是否合并糖尿病,恩格列净可使左室射血分数 (LVEF)  $\geq 40\%$  心衰患者的主要终点事件 (心血管死亡或因心衰住院) 降低 21%,因心衰住院风险降低 29%<sup>[3]</sup>,但事后分析表明在 LVEF  $\geq 65\%$  心衰患者中,恩格列净疗效减弱。近期公布的 DELIVER 研究<sup>[4]</sup> 表明,达格列净可显著减少 LVEF  $\geq 40\%$  心衰患者因心衰住院和心血管死亡这一复合终点事件风险,亚组分析也表明达格列净疗效具有一致性。除改善临床预后外,达格列净还能显著改善 HFpEF 患者心衰症状和运动能力<sup>[5]</sup>。然而,值得注意的是,恩格列净

和达格列净均未能显著降低 HFpEF 患者的心血管死亡风险。

### 1.2 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制

尽管与缬沙坦相比,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制 (ARNI) 未能显著降低心血管死亡和因心衰住院风险,但预先确定的亚组分析发现,ARNI 疗效存在异质性,它可能使女性及 LVEF 为 45%~57% 的患者获益,ARNI 可降低女性患者因心衰住院率,但对心血管死亡无明显影响<sup>[6]</sup>。造成上述差异的原因尚未完全明确,但 LVEF 轻度降低的心衰患者常合并轻度心脏收缩功能不全,因心衰住院风险更高<sup>[7]</sup>;各年龄段女性的 LVEF 常高于男性,推测相同 LVEF 水平下女性心脏收缩功能受损程度大于男性<sup>[8]</sup>。

### 1.3 抗纤维化药物

心肌纤维化是 HFpEF 的病理生理学机制之一,并与 HFpEF 的严重程度及预后密切相关。吡非尼酮是口服小分子抗纤维化药物,对血流动力学无影响,已获准用于治疗特发性肺纤维化。PIROUETTE 研究<sup>[9]</sup> 纳入了 94 例 LVEF  $\geq 45\%$  且经心脏磁共振证实存在心肌纤维化的心衰患者,在应用吡非尼酮治疗 52 周后心肌纤维化部分逆转、N 末端脑钠肽前体 (NT-pro BNP) 水平下降,但需进一步验证吡非尼酮在 HFpEF 中的临床有效性和安全性。

### 1.4 抗炎药物

HFpEF 的常见合并症如高血压、糖尿病、肥胖及肾功能不全,可使人体处于慢性亚临床炎症状态,引起心肌结构和功能改变。除积极管理合并症外,抗炎也是 HFpEF 的治疗手段之一<sup>[10]</sup>。

白细胞介素 (IL) -1 主要由炎症细胞和胞浆先天免疫复合物炎性小体产生,在心衰患者中水平升高。在 C 反应蛋白 (CRP) >2 mg/L 的 HFpEF 患者中,短期应用 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素可显著改善峰值耗氧量 (peak  $\text{VO}_2$ ) 和通气效率,并降低 CRP 水平<sup>[11]</sup>,但随后 II 期临床试验未能证明长期应用阿那白滞素的疗效<sup>[12]</sup>。在高敏 CRP (hs-CRP) >2 g/L 的陈旧性心肌梗死患者中,应用 IL-1 $\beta$  中和抗体卡那单抗,可以降低因心衰住院和心衰相关死亡复合事件的风险<sup>[13]</sup>,这表明卡那单抗有望改善伴亚临床炎症状态的心衰高风险或心衰患者的临床结局。

秋水仙碱为广谱抗炎药物。动物实验表明秋水仙碱可显著改善 HFpEF 大鼠心脏舒张功能,抑制纤维化的进展,抑制 NOD 样受体蛋白 (NLRP) 3 炎性小体和核因子 (NF) - $\kappa$ b 途径的激活,降低循环肿瘤坏死因子 (TNF) - $\alpha$  等炎症标志物和心脏组织丙二醛水平,并显著延长 HFpEF 大鼠生存期<sup>[14]</sup>。探究不同剂量秋水仙碱对 HFpEF 患者的有效性及安全性的 II 期临床试验 (NCT04857931) 正在进行中,期待其结果。

除调脂作用外,他汀类药物具有抗左室肥厚、抗纤维化、抗炎、抗氧化应激及改善内皮和自主神经功能等作用。JASPER 研究<sup>[15]</sup>发现在不合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的 HFpEF 患者中,尽管他汀类药物未能降低心血管死亡率,但显著降低了全因死亡和因心衰住院风险,且获益独立于血脂水平或心衰严重程度。

## 2 运动康复治疗

Kitzman 等<sup>[16]</sup>观察了为期 20 周的节食、有氧运动对老年肥胖 HFpEF 患者运动能力和生活质量的影响,发现节食或运动分别使 peak  $\text{VO}_2$  增加了 1.2 mL/(kg·min) 和 1.3 mL/(kg·min),且二者的效果可能是叠加的。日本 1 项多中心回顾性研究也发现,基于运动的心脏康复可使心衰患者全因死亡和因心衰住院总风险降低 23%,亚组分析示 HFpEF 患者总风险降低了 27%<sup>[17]</sup>。然而,既往报道的“心衰肥胖悖论”,即超重或肥胖患者的死亡率更低,提示仍需进一步探究节食或有氧运动能否减少 HFpEF 患者 (包括正常体重及低体重) 的临床事件。

## 3 房间隔分流装置

静息或负荷状态下左心房增大、左心房压力及肺毛细血管楔压 (PCWP) 升高是 HFpEF 患者的病理生理学特征。这些改变不仅显著降低了运动耐

量,还与住院率和死亡率增加有关。既往发现,与单纯二尖瓣狭窄患者相比,二尖瓣狭窄合并房间隔缺损的患者由于存在左向右分流,左心房压力降低,临床症状常更晚出现且程度更轻。基于上述病理生理机制,可制造出可控的从左向右分流的房间隔分流装置以降低左心房负荷,缓解心衰症状。理论上理想的房间隔分流装置直径为 8~9 mm,预测的体肺分流量 ( $\text{Qp/Qs}$ ) 为 1.3~1.4,既可有效降低左心房负荷,也不会导致右心衰竭和肺动脉高压<sup>[18]</sup>。

目前主要有 IASD、V-wave 和 AFR 3 种房间隔分流装置,均已被证明可显著改善 HFrEF 和 HFpEF 患者的临床状态和运动能力,且远期通畅性良好<sup>[19-21]</sup>。2021 年,我国首例自主研发的新型房间隔分流器 D-Shant 被成功植入 1 例 68 岁 HFpEF 女性患者体内,现仍在随访观察中<sup>[22]</sup>。

## 4 潜在的治疗方向

心外膜脂肪组织 (EAT) 是位于心肌与脏层心包之间的特殊脂肪组织,与心肌和冠状动脉 (冠脉) 之间紧密相连,由冠脉供血,与心肌有共同的微环境<sup>[23]</sup>。健康 EAT 具有棕色脂肪特征,可通过抗机械应力、储存能量、维持脂肪酸稳态、产热等作用保护心脏,同时还可以作为旁分泌器官产生和释放脂肪因子。在老年、肥胖、糖尿病等危险因素作用下,EAT 体积增加,功能失调,进而导致心肌炎症、心肌纤维化、冠脉粥样硬化和微循环功能障碍。结构和功能异常的 EAT 可能在 HFpEF 的发生发展中发挥重要作用,是潜在的治疗靶点<sup>[24]</sup>。

除反向转运胆固醇、抗动脉硬化外,高密度脂蛋白 (HDL) 具有抗炎、抗糖尿病、改善内皮功能及抗氧化应激作用,这提示 HDL 可能成为心衰治疗靶点<sup>[25]</sup>。目前已有多种靶向调节 HDL 代谢的药物,其中 MDCO-216 为载脂蛋白 A1 与磷脂复合物组成的高度纯化的重组二聚体,被证明可逆转 HFpEF 小鼠的心室肥大、间质纤维化等病理重构,改善心脏收缩和舒张功能<sup>[26]</sup>。

研究表明,与假手术组和奥美沙坦组相比,低水平经皮迷走神经刺激可通过  $\alpha 7$  烟碱乙酰胆碱受体依赖性通路发挥抗炎、抗纤维化作用,显著改善 HFpEF 大鼠的心脏舒张功能、左室纵向应变和心率变异性,降低循环中 TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 (MCP) -1 等炎症因子水平,降低血压,改善心肌纤维化并延长大鼠生存期<sup>[27]</sup>。无创性神经调节是 HFpEF 治疗新方向。

## 5 小结

结合 HFpEF 患者临床实际, 合理应用 SGLT-2 抑制剂、ARNI 等药物, 联合运动康复, 必要时行房间隔分流装置等器械治疗可能改善患者预后。

## 参 考 文 献

- [1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e895-e1032.
- [2] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):117-128.
- [3] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16):1451-1461.
- [4] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12):1089-1098.
- [5] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(11):1954-1960.
- [6] 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.
- [7] Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone[J]. *Circulation*, 2015, 132(5):402-414.
- [8] Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(6):656-665.
- [9] Lewis GA, Rosala-Hallas A, Dodd S, et al. Predictors of myocardial fibrosis and response to anti-fibrotic therapy in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(7):1569-1578.
- [10] Kessler EL, Oerlemans MIFJ, van den Hoogen P, et al. Immunomodulation in heart failure with preserved ejection fraction: current state and future perspectives[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(1):63-74.
- [11] Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study)[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(2):321-327.
- [12] 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.
- [13] Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure[J]. *Circulation*, 2019, 139(10):1289-1299.
- [14] Shen S, Duan J, Hu J, et al. Colchicine alleviates inflammation and improves diastolic dysfunction in heart failure rats with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929:175126.
- [15] Marume K, Takashio S, Nagai T, et al. Effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction without coronary artery disease—report from the JASPER study[J]. *Circ J*, 2019, 83(2):357-367.
- [16] Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(1):36-46.
- [17] Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, et al. Multidisciplinary cardiac rehabilitation and long-term prognosis in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(10):e006798.
- [18] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 房间隔分流器治疗射血分数保留心力衰竭: 中国专家认识和建议[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(12):661-666.
- [19] Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10330):1130-1140.
- [20] Guimarães L, Bergeron S, Bernier M, et al. Interatrial shunt with the second-generation V-wave system for patients with advanced chronic heart failure[J]. *Euro Intervention*, 2020, 15(16):1426-1428.
- [21] Paitazoglou C, Özdemir R, Pfister R, et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction[J]. *Euro Intervention*, 2019, 15(5):403-410.
- [22] 尚小珂, 张长东, 陈澍, 等. 首例心房分流器置入术治疗射血分数保留的心衰[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(5):309-311.
- [23] Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2(10):536-543.
- [24] Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(9):593-606.
- [25] Rohatgi A, Westterterp M, von Eckardstein A, et al. HDL in the 21st century: a multifunctional roadmap for future HDL research[J]. *Circulation*, 2021, 143(23):2293-2309.
- [26] Mishra M, Muthuramu I, Aboumsalle JP, et al. Reconstituted HDL (milano) treatment efficaciously reverses heart failure with preserved ejection fraction in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3399.
- [27] Elkholey K, Niewiadomska M, Morris L, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation ameliorates the phenotype of heart failure with preserved ejection fraction through its anti-inflammatory effects[J]. *Circ Heart Fail*, 2022, 15(8):e009288.

(收稿:2022-11-29 修回:2023-04-10)

(本文编辑:丁媛媛)