

射血分数中间值的心力衰竭研究动向与新视角

武菲 张英谦

【摘要】 射血分数中间值的心力衰竭 (HFmrEF) 是左室射血分数 40%~49% 的心力衰竭,其症状轻,漏诊率高。该文探讨 HFmrEF 的流行病学、临床特征、发病机制、转归及预后,旨在为未来心力衰竭管理提供更全面的认识,以改善患者的预后和生活质量。

【关键词】 射血分数中间值的心力衰竭;左室射血分数;心血管事件

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.010

心力衰竭 (心衰) 是心功能不全、容量或压力超负荷引起的综合症状,表现为生长迟缓、进食困难、呼吸困难、运动不耐受和疲劳,与循环、激素和神经递质异常有关,预后较差^[1]。左室射血分数 (LVEF) 通常由超声心动图测量,它是心衰诊断、定性、预后、患者分诊和治疗选择的依据。20 世纪 80 年代,有学者在临床试验中引入了“LVEF 保留型”心衰的概念,LVEF 就成为对心衰患者分类的主要依据^[2]。临床试验、社区研究和心衰患者的登记中,用于定义心衰类型的 LVEF 阈值存在着很大差异。因此,基于对 LVEF 的测量及各种临床试验的开展,2016 年欧洲心脏病学会 (ESC) 将心衰患者分为射血分数降低的心衰 (HFrEF, LVEF<40%)、射血分数中间值的心衰 (HFmrEF, LVEF 40%~49%)、射血分数保留的心衰 (HFpEF, LVEF≥50%)^[3]。随着 ESC 正式将 HFmrEF 纳入指南,心衰的分类及治疗起了巨大变化。

1 流行病学

西方国家心衰发病率约为 2%^[4],回顾性分析中观察到儿童的心衰患病率从 0.87/100 000 增长至 7.4/100 000^[5]。HFpEF 的 LVEF 数值是正常的,存在漏诊的可能,因此,HFmrEF 的发病率可能比 HFpEF 低。LVEF 测量存在误差和变异,且与 HFrEF 患者相比,HFmrEF 患者的症状较轻,临床医师可能漏诊此类患者。HFmrEF 在心衰人群中的占比约为 7%~25%^[6]。有研究在 HFmrEF 预后的

系统性回顾及 meta 分析中发现, HFmrEF 约占全部心衰的 16%^[7]。

2 临床特征

在美国的心衰患者中, HFmrEF 患者在年龄、体重指数 (BMI)、高血压、心房颤动患病率等方面与 HFpEF 的特征相似,而在性别分布上与 HFrEF 更为相似,均以男性为主,且与 HFpEF 相比更易患缺血性心脏病^[8]。ESC 心衰长期登记处的统计表明, HFmrEF 与 HFrEF 临床特征更为接近,相较于 HFpEF, HFmrEF 组患者年龄更小,男性更多,更容易发生缺血性病理改变^[9]。HFmrEF 和 HFrEF 均与较高的冠状动脉疾病发病率和新发缺血性心脏病有关^[10]。PARADIGM-HF 研究^[11]显示, HFmrEF 患者的 BMI 介于 HFrEF 和 HFpEF 之间,其平均值或中位数≥30 kg/m²。Streng 等^[12]研究发现, HFmrEF 患者的糖尿病、脑梗死、贫血、肥胖的发病率在 HFrEF 和 HFpEF 患者之间。

3 发病机制

导致 HFmrEF 及 HFpEF 冠状动脉微血管炎症的原因有合并症、活性氧产生、一氧化氮生物利用度有限、蛋白激酶 G 活性低和舒张功能障碍。非心脏代谢炎症如肥胖、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、高血压也在 HFpEF 和 HFmrEF 患者的发病机制中起着重要作用^[13]。缺血引起的组织损伤和坏死可导致心脏抗原的释放,诱发局部和全身的炎症反应,在 HFmrEF 中更为常见^[14]。心肌细胞受损也是导致 HFmrEF 原因之一。在西班牙的 1 项关于多种生物标志物的研究发现, HFmrEF 患者的肌钙蛋白 T 水平是 HFrEF 患者和 HFpEF 患者的 2 倍,而在 HFpEF 患者中生长刺激表达基因 2 蛋白和胱抑素 C 的水平明显高于 HFmrEF 患者^[15]。心

基金项目:2023 年度河北省医学科学研究课题计划 (20231120)
作者单位:050011 石家庄,河北医科大学研究生院 (武菲);
050031 石家庄,河北省儿童医院心内科 河北省小儿心血管重点实验室 (张英谦)
通信作者:张英谦, E-mail: zhangyingqian666@163.com

肌纤维化在心衰的发生和进展中起着关键作用,在 HFmrEF 和 HFpEF 患者中,通过心脏磁共振成像 (CMR) 和心内膜活检已证实心肌纤维化的存在^[16]。值得注意的是,反映心脏纤维化程度的 T1 和 T2 加权图像在 HFmrEF 人群中明显增加^[17]。在常氧条件下,心脏中 95% 以上的三磷酸腺苷由线粒体的氧化磷酸化产生,这表明线粒体在能量生产中发挥着重要的作用^[18]。Haykowsky 等^[19]进行的 1 项研究表明,在 HFmrEF 患者和 HFpEF 患者中,运动时间、峰值功率输出、一氧化碳、动脉-静脉氧差和运动峰值耗氧量都明显减少,可能意味着氧气输送和产生能量的系统之间存在功能障碍。

4 转归

在心衰研究中,LVEF 的数据是静态的,实际上,由于治疗的效果或心衰的自然发展,LVEF 是可以改变的。一些 HFmrEF 患者可能由于急性事件(如缺血事件)转变为 HFrEF,反之其他 HFmrEF 患者可能经过治疗转变为 HFpEF^[20]。1 项 100 例 HFpEF 患者转归的研究中,出院后进行 EF 评估,在平均 31.5 个月的随访中,11% 的患者进展为 HFmrEF^[21]。1 项 126 例 HFpEF 患者的前瞻性研究中,9.5% 的患者进展为 HFmrEF,仅 1.6% 的患者进展为 HFrEF,这表明在 HFpEF 患者中,LVEF 可能随着时间的推移保持稳定^[22]。1 项瑞典的心衰患者回顾性分析中,大约 33% 的 HFmrEF 患者转变为 HFrEF,大约 25% 的 HFmrEF 患者转变为 HFpEF,其中女性、较轻的心衰和合并症与 LVEF 值增加有关,糖尿病、缺血性心脏病、严重的心衰与 LVEF 值减少有关^[20]。

5 预后

HFmrEF 准确的预后判断对患者、家庭、医疗机构做出相应的治疗决定和优先选择非常重要,对医疗资源分配和试验开展也很重要。在观察性研究和大型登记研究中发现,HFmrEF 或 HFpEF 患者的不良心血管结局风险低于 HFrEF 患者。相比之下,高龄或有合并症的 HFmrEF 或 HFpEF 患者的非心血管事件的风险比 HFrEF 患者更大^[23]。有研究发现,HFrEF 的全因死亡率高于 HFmrEF 和 HFpEF,也有学者指出,HFmrEF 的全因死亡率低于 HFpEF 和 HFrEF,但也有研究发现,三者全因死亡率相似^[8]。如在 ESC 心衰长期登记处,HFmrEF 患者 1 年死亡率与 HFrEF 和 HFpEF 的死亡率相当,而 HFrEF、HFmrEF、HFpEF 患者的住院率分

别为 14.6%、8.7%、9.7%^[9]。Wehner 等^[24]对心衰、二尖瓣反流、左室壁增厚、贫血等情况进行评估后发现,LVEF>65% 的患者死亡率反而增加,这表明 LVEF 值与死亡率呈 U 型关系,这一观察可能为 LVEF 超正常的心衰(HFsnEF)亚型奠定基础。在 CHARM 大型研究试验^[25]中,随访 3 年时 HFmrEF 患者的全因死亡率为 15.8%,与其他慢性心衰患者登记处的估计值(7%~34%)相比较低。此外,HFmrEF 或 HFpEF 患者因心衰住院或死亡的风险比 HFrEF 患者低,在 HFpEF 人群中,非心血管不良结局的风险总体较高。值得注意的是,继发性二尖瓣反流与左心室扩大程度及 LVEF 值有关,无论 LVEF 值如何,似乎都与预后不良有关,而且在 HFmrEF 中的预后作用比 HFrEF 更大^[26]。相比之下,继发性三尖瓣反流在 HFmrEF 中的预后作用尚不明确,而右心室功能障碍被证明是心衰不良预后的预测因素^[27]。

6 治疗

2021 年 ESC 指南中推荐 HFmrEF 的治疗方法是依据 HFpEF 的证据,而不是 HFrEF 的证据,然而在临床工作中,HFmrEF 的治疗更接近 HFrEF 的治疗^[28]。 β 受体阻滞剂可降低 HFmrEF 患者的死亡率。由 11 项临床试验组成的 meta 分析结果显示,在不考虑病因的情况下, β 受体阻滞剂可使 LVEF 为 40%~49% 的亚组中心血管死亡率减半^[29]。CHART-2 研究^[30]显示,在慢性心衰患者中, β 受体阻滞剂可改善 HFmrEF 及 HFrEF 患者死亡率,而在 HFpEF 患者中没有明显差异。在 2022 年美国心脏病协会(AHA)更新的临床实践专家共识中,建议有症状的 HFmrEF 患者可以使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物以降低其心衰住院和 CV 死亡的风险^[31]。与坎地沙坦相关的 CHARM 试验中表明,坎地沙坦可降低 HFmrEF 患者首次及再次住院率,而在 HFpEF 患者中没有显著的疗效。由此表明,在 LVEF<50% 时,坎地沙坦可改善 HFmrEF 患者的预后^[25]。1 项包含 11 项随机对照试验 4 539 例患者的 meta 分析发现,螺内酯可减少 HFmrEF 和 HFpEF 患者的住院次数及脑钠肽水平,并改善纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级,减轻心肌纤维化,高钾血症是螺内酯需警惕的不良反应^[32]。与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦在降低 HFrEF 患者的死亡和住院风险方面效果更好,但它在 HFmrEF 和 HFpEF 患

者中的效果仍不清楚。2019 年的 PARAGON 试验^[33]筛选了 4 796 例 LVEF \geq 45%、同时伴有心衰临床症状脑钠肽水平升高和心脏结构异常的患者,给予沙库巴曲缬沙坦或缬沙坦治疗,经过 35 个月的随访,发现沙库巴曲缬沙坦对 HFmrEF 患者的总住院率及 CV 死亡率没有明显益处。2022 年 AHA 提出,对于合并 2 型糖尿病或心血管疾病的 HFmrEF 患者,可以考虑使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂来预防心衰相关的再住院^[31]。心脏收缩力调节器(CCM)是通过植入脉冲发生器治疗心衰的方法,可在心脏的绝对不应期间传输脉冲以增强右心室收缩能力,左室收缩功能不全(LVEF 25%~45%)且 QRS 复合波狭窄(<130 ms)的患者,可以考虑使用 CCM^[34]。LVEF 值 35%~45%的心衰患者和部分 LVEF 值 40%~49%的 HFmrEF 患者使用 CCM 比 LVEF 值<35%的患者临床获益更多。这些发现表明,对于 LVEF 值较高的心衰患者,特别是那些涉及到 Ca^{2+} 处理、细胞骨架稳定性、过度激活自主神经系统等病因学机制的患者,可以考虑使用 CCM^[35]。

7 小结

自 2016 年 ESC 提出 HFmrEF 概念以来, HFmrEF 的机制、流行病学和治疗等方面引起了研究人员越来越多的关注。然而,目前对于 HFmrEF 的病理生理学及相关的临床试验数据尚不充分,而且 HFmrEF 的有效治疗方法也仍不足,未来仍需要进一步的研究和探索,以便更好地理解其确切的病理生理机制以及这些机制如何影响预后。

参 考 文 献

- [1] Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary[J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(9):888-909.
- [2] Soufer R, Wohlgelernter D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure[J]. Am J Cardiol, 1985, 55(8):1032-1036.
- [3] 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 J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
- [4] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(8):1342-1356.
- [5] Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, et al. Systematic literature review on the incidence and prevalence of heart failure in children and adolescents[J]. Pediatr Cardiol, 2018, 39(3):415-436.
- [6] Srivastava PK, Hsu JJ, Ziaecian B, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction[J]. Curr Heart Fail Rep, 2020, 17(1):1-8.
- [7] Raja DC, Samarawickrema I, Das S, et al. Long-term mortality in heart failure with mid-range ejection fraction: systematic review and meta-analysis[J]. ESC heart failure, 2022, 9(6):4088-4099.
- [8] Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(2):100-116.
- [9] 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.
- [10] Kapłon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O, et al. A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction—insights from the ESC-HFA EORP heart failure long-term registry[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(2):335-350.
- [11] Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure[J]. Circulation, 2020, 141(5):352-361.
- [12] Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction[J]. Int J Cardiol, 2018, 271:132-139.
- [13] Li P, Zhao H, Zhang J, et al. Similarities and differences between HFmrEF and HFpEF[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:678614.
- [14] Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, et al. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding[J]. Cells, 2020, 9(1):242.
- [15] Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction[J]. Int J Cardiol, 2018, 257:188-192.
- [16] Boulet J, Massie E, Rouleau JL. Heart failure with midrange ejection fraction—what is it, if anything?[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(4):585-594.
- [17] Brown LAE, Wahab A, Ikongo E, et al. Cardiovascular magnetic resonance phenotyping of heart failure with mildly reduced ejection fraction[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 24(1):38-45.
- [18] Huang YT, Zhang K, Jiang MM, et al. Regulation of energy metabolism by combination therapy attenuates cardiac metabolic remodeling in heart failure[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(16):3133-3148.
- [19] Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, et al. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(3):265-274.
- [20] Savarese G, Vedin O, D'Amario D, et al. Prevalence and

- prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(4):306-317.
- [21] Ueda T, Kawakami RK, Nishida TK, et al. Left ventricular ejection fraction (EF) of 55% as cutoff for late transition from heart failure (HF) with preserved EF to HF with mildly reduced EF[J]. Circ J, 2015, 79(10):2209-2215.
- [22] Lupón J, Gavdia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in Long-Term survivors[J]. Circ Heart Fail, 2019, 12(3):e005652.
- [23] Xiang B, Zhang R, Wu X, et al. Optimal pharmacologic treatment of heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: a meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(9):e2231963.
- [24] Wehner GJ, Jing LY, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie?[J]. Eur Heart J, 2020, 41(12):1249-1257.
- [25] Lund LH, Claggett B, Liu JK, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(8):1230-1239.
- [26] Bartko PE, Hülsmann M, Hung J, et al. Secondary valve regurgitation in patients with heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mid-range ejection fraction, and heart failure with reduced ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2020, 41(29):2799-2810.
- [27] Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(7):873-879.
- [28] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2022, 75(6):523.
- [29] Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials[J]. Eur Heart J, 2018, 39(1):26-35.
- [30] Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(10):1258-1269.
- [31] 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.
- [32] Xiang Y, Shi W, Li Z, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(13):e14967.
- [33] McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004.
- [34] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10):1169-1186.
- [35] Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(10):874-883.

(收稿:2023-03-29 修回:2024-02-04)

(本文编辑:王雨婷)