

舒张性心力衰竭的研究进展

解玉水综述 吴士尧审校

【摘要】 舒张性心力衰竭或射血分数正常的心力衰竭约占临床慢性心力衰竭的一半左右,以往被视为与收缩性心力衰竭完全不同的表现形型,经越来越深入的研究后表明,两者是不可分割的有机整体,前者是后者的一部分。进一步从病理生理角度提出慢性心力衰竭诊断的新思路。对于舒张性心力衰竭的治疗仍然缺乏循证依据。

【关键词】 慢性心力衰竭;舒张功能不全;左室射血分数

在临床慢性心力衰竭(CHF)病例中,部分患者的左室射血分数(LVEF)在正常范围或仅轻度降低,其主要病理生理机制为左室舒张功能异常,被称为舒张性心力衰竭(DHF),以老年人特别是女性居多,约占总数的 40%~71%^[1,2]。近年来的研究表明,所谓 DHF 的收缩功能并非正常,故又被称为射血分数(EF)正常的心力衰竭(heart failure with normal EF, HFNEF),而收缩性心力衰竭(SHF)也被证明存在明显心室舒张功能不全,因而两者并非截然不同的 CHF 表现型,更准确地说,HFNEF 应该是 SHF 不可分割的一部分^[3,4]。

1 HFNEF 与 SHF 的不同之处

采用心内膜下心肌活检标本,对 HFNEF 与 SHF 患者的心肌结构、功能和分子生物学方面的异同进行对比,结果显示:(1)HFNEF 患者心肌细胞直径较 SHF 者增大,两者胶原纤维容积分数相似;(2)随着心肌纤维化加重,两者的心肌细胞直径均进行性增大;(3)HFNEF 患者肌原纤维密度比 SHF 者高 20%;(4)单个心肌细胞的静息张力在 HFNEF 者较高;(5)单个心肌细胞的钙敏感性在 HFNEF 者较高;(6)在 HFNEF 患者组的混合标本,细胞骨架蛋白-交联素(titin)的僵硬组分 N2B 表达较高^[5]。另外,在 HFNEF 患者,心肌僵硬模数显著高于 SHF 组和正常对照组。故而认为应将 CHF 分成 HFNEF 和 SHF 两种不同表现型。

合并糖尿病的 HFNEF 或 SHF 患者,其心肌僵硬程度均增高,但研究结果表明其相关机制不同^[6],前者与肥厚的心肌细胞静息张力增高有关,后者与心肌纤维化加重以及高级糖基化终末产物的沉积相关。

基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制物(TIMPs)在 HFNEF 和 SHF 心肌中的表达也存在差异^[7,8]。在伴有 HFNEF 的高血压病和主动脉瓣狭窄患者,由于 MMPs 的下调和 TIMPs 的上调,心肌基质降解减少,而在扩张型心肌病患者,由于 MMPs 上调,心肌基质降解增强。

通常诊断为 HFNEF 的 CHF 患者的确存在严重舒张功能不全。对 EF>50% 的 CHF 患者心室舒张功能的研究结果显示,左室主动松弛明显受损(等容压力衰减时间常数显著延长),左室僵硬程度增加,左室舒张期压力-容量曲线向上向左移位,从而得出结论,HFNEF 患者心室舒张压升高以及心力衰竭的病理生理机制是心室舒张功能不全^[9]。

2 HFNEF 与 SHF 的相似之处

首先,两者具有相似的病理生理学特征。对比 60 岁以上孤立性 HFNEF 患者(LVEF≥50%)和典型 SHF 患者(LVEF≤35%)的病理生理特征^[10],发现除了 HFNEF 组患者存在明显心脏结构异常(左室质量/容量比值升高):(1)两组 CHF 患者的运动能力均明显下降;(2)两组患者均存在明显神经内分泌激活[(血浆去甲肾上腺素、心房利钠肽(ANP)、B 型利钠肽(BNP)水平均明显高于对照组)];(3)两组患者生活质量均受

作者单位:200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科

损, 尽管 HFNEF 组的临床症状、不适感觉和体力好于 SHF 组^[10]。

其次, EF 正常的 CHF 可进展为 SHF。Cahill 等^[11]对住院 CHF 系列患者进行了超声随访研究, 其 LVEF $\geq 45\%$, 3/4 存在左心室肥厚 (LVH), 排除了合并急性心肌梗死、心绞痛、新发心房颤动及心瓣膜病患者。结果 3 个月后, 该组患者的心室壁变薄, 以后壁最为明显, 21% 的患者左室收缩功能明显降低, 达到 SHF 标准, 伴左室内径明显增大。在一项回顾性研究, 追溯分析了 159 例高血压病伴 LVH 且 LVEF 正常成人 50 个月前后的心超和临床资料, 结果 18% 的患者左室收缩功能明显下降 (LVEF $< 50\%$), 作者认为, 尽管近半数经历了心肌梗死, 但进行性心室重构仍是非心肌梗死者由 LVH 向 SHF 发展的主要因素^[12]。在肥厚型心肌病患者, 也有约 3.5% 演变为以左室收缩功能不全 (EF $< 50\%$) 为特征的终末期, 其中 52% 具有完全左室重构表现, 即室壁厚度消退、心腔扩张以及 EF 降低, 不过这种重构发生的时间较长, 平均约 14 年, 且常伴有心房颤动^[13]。

第三, HFNEF 患者心室收缩功能并非完全正常。组织多普勒成像 (TDI) 研究的结果显示, 尽管 HFNEF 患者的 LVEF 和短轴收缩功能与正常人无差异, 但长轴收缩功能明显受损, 低于正常值者占 34%~52% 不等^[14,15], SHF 患者受损程度更为显著, 且左室舒张功能异常 (LVDD) 程度与长轴收缩功能有相关性。LVEF 主要反映短轴收缩功能或全心功能, 并未反映长轴收缩功能, 而后者恰是反映早期收缩功能改变最敏感的指标。

第四, LVH 不仅影响舒张功能, 也影响心室收缩功能。MESA 研究^[16]采用标记 MRI 技术, 研究向心性 LVH 与心室局部收缩功能相关性, 结果发现随着 LVH 加重, 左心室收缩功能下降, 其中在左前降支供血区域最为明显且恒定。Drazner 等^[17]的报道也表明, 基线水平的左室重量增加是老年人 5 年后发生 LVEF 降低的独立危险因素, 左室重量指数 (LVMI) 最高的 1/4 老年人发生低 LVEF 的风险是最低 1/4 者的 4.3 倍, 左

室向心性重构、向心性 LVH 和偏心性 LVH 者进展为低 EF 者分别为 8.3%、3.8% 和 16.5%, 其中仅偏心性 LVH 与发生低 EF 相关联 (RR 2.3)。

最后, 心室的舒张功能是和收缩功能紧密联系在一起。在有严重收缩功能不全 (LVEF $< 35\%$) 的患者, 其左室松弛的速率减慢^[18]。不协调的心室收缩延长等容舒张时间, 进一步损害舒张功能。事实上, 在很宽的 LVEF 范围内均存在 LVDD^[19], 传统的 SHF 并非由单纯心室收缩功能不全引起, 是混合性的。综上所述, 应将 HFNEF 视作 SHF 的一部分。

3 LVEF 降低的判定

美国心脏超声协会/欧洲心脏超声协会发布的指南^[20]将 LVEF 异常的标准定为 $< 55\%$, 实际上, 以往有关 CHF 的循证研究所采用的 LVEF 标准也不一致, 有 $< 35\%$, $< 40\%$, $\leq 45\%$ 以及 $\leq 50\%$ 等^[21], 并相应得到了有关药物疗效或预后危险分层的肯定结论。如在 CHARM 研究中^[22], 均为 LVEF $< 45\%$ 的 CHF 患者, 超过 3 年的随访显示 EF 值是预测心血管预后的强力预报因子, 而将异常 EF 标准提高到 $> 45\%$, 则其预报作用消失。在英格兰中部进行的一项基于人群的筛选研究^[23], 调查 45 岁以上者左室收缩功能不全发生情况, 若低 EF 的标准为 $< 40\%$, 结果阳性率为 1.8%, 若使用 $\leq 54\%$ 的标准, 则阳性者高达 27.2%, 超过研究人群的 1/4, 包含了大量健康成人。事实上, 尚无足够证据表明 LVEF 在 50%~54% 之间的成年人群预后不良。

4 HFNEF 的诊断标准

欧洲心脏病学会/心力衰竭心动超声学会 2007 年发布的有关 HFNEF 诊断的共识为^[3]: (1) HF 的体征或症状; (2) 左室收缩功能正常或轻度异常, LVEF $> 50\%$ 以及左室舒张末期容量指数 (LVEDI) $< 97 \text{ ml/m}^2$; (3) 有 LVDD 的证据, 即左室舒张末压 $> 16 \text{ mmHg}$, 或肺毛细血管楔压 (PCWP) $> 12 \text{ mmHg}$, 或 TDI 示 $E/E' > 15$ (E 为左室快速充盈期跨二尖瓣血流速率峰值, E' 为舒张早期二尖瓣环水平心肌速率峰值); 若 E/E' 在 8~15 之间, 则要求有 LVDD 的其他非侵入性证据, 如 Doppler 二尖瓣血流速率 $E/A < 0.5$ 以及

DT(E 峰减速时间) $>280\text{ms}$ (50 岁以上),或 LV-MI $>122\text{ g/m}^2$ (女)、 $>149\text{ g/m}^2$ (男),或左心房容积指数(LAVI) $>40\text{ ml/m}^2$,或伴有心房颤动,或伴血浆脑利钠肽水平升高(NT-proBNP $>220\text{ pg/ml}$ 或 BNP $>200\text{ pg/ml}$)。

血浆 BNP 及其前体水平能够反映 Doppler 所测 LVDD 的严重程度,但并非诊断 HFNEF 的独立指标^[3],其重要性在于排除 HFNEF,因为很多合并症或因素会影响血浆 BNP 水平^[24]。左心房肥大程度和 LAVI 均与 LVDD 严重程度相关,因而指南把 LAVI 作为 LVDD 的生物标志之一^[25]。因在临床工作中获取心室舒张功能指标并不容易,且无统一量化标准,故在诊断 HFNEF 时是否必须具有左室舒张、充盈、可伸张性和僵硬异常的证据,的确受到了质疑,如在一组有明确 CHF 史, LVEF $>50\%$ 且伴有左室向心性重构的患者^[26],血流动力学研究发现左室舒张末压增高者达 92%,且均有至少一项提示 LVDD 的血流动力学指标或 Doppler 参数,对该组患者,有关 LVDD 的证据对于 HFNEF 的诊断无更多价值。但若将该研究的结论推而广之,则须谨慎,因研究对象并非完全相同,且诸多合并症如呼吸疾病、肥胖、慢性肾功能损害引起的水钠潴留以及神经疾病等均会混淆 HFNEF 的临床诊断,故指南仍要求有 LVDD 的证据。

5 CHF 诊断的新思路

另有专家认为^[4],仅仅根据 LVEF 水平对 CHF 进行分类存在明显缺陷,从病理生理学角度,典型 HFNEF 和 SHF 的诸多差别与其病原学及是否发生左室重构有关,如 HFNEF 患者通常为高血压病伴 LVH,而 SHF 通常有心肌梗死、心肌炎病史,或为扩张型心肌病患者,两者的主要差异是左室容量增加和由重构引起的形状改变,基于此,提出 CHF 诊断的四步法:(1)确定心力衰竭存在(症状+BNP 测定或运动试验);(2)确定主要病原学和机制(高血压病、心肌缺血、心肌梗死等);(3)确定是否发生明显心室重构(左室容量增加);(4)寻找附加有害因素(心室不协调、心律失常、代谢/电解质异常等)。总之,该思路有两个关键环节,其一是肯定 CHF 存在,其二是明确可

以治疗的因素,如心肌缺血、重构、不协调等。由心室重构使 HFNEF 演变为 SHF 的频度并不清楚,但确在发生,因为没有与年龄无关的 LVDD 指标可用, HFNEF 常诊断过度,很多诊断为 HFNEF 的患者可能不存在心力衰竭,而仅仅是轻度液体潴留。

6 HFNEF 的治疗

从循证医学角度,因为以往的临床试验将 LVEF 正常的患者排除在外,所以尚无充分证据用于 HFNEF 的治疗。CHARM-Preserved 研究^[27]的结果显示坎地沙坦治疗对于减少 HFNEF 患者的住院次数有效,对减少心血管病死无效。在大鼠的糖尿病实验模型证实^[28],坎地沙坦治疗对于糖尿病心脏的心肌重构和功能异常呈现保护作用,同时改善了左室舒张功能,并对心肌肥大、间质纤维化和细胞凋亡有抑制作用,因而对肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂治疗 HFNEF 进一步提供了依据。从病理生理学角度,不论在 SHF 或 HFNEF 患者,胶原纤维的沉积程度相似,左室质量指数均增高,所以在所有 CHF 患者使用 RAS 抑制剂、钙通道阻滞剂、利尿剂以及醛固酮拮抗剂就存在病理基础。从缓解临床症状方面,有效控制血压、减慢心室率、转复窦性心律等均是有效治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Hogg K, Swedberg K, McMurry J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3):317-327.
- [2] Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age [J]. Am J Cardiol, 2001, 87(4): 413-419.
- [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] Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction [J]. Heart, 2007, 93(2): 155-158.
- [5] van Heerebeek L, Borbely A, Niessen WM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure [J]. Circulation, 2006, 113(16):1966-1973.

- [6] van Heerebeek L, Hamdeni N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting Tension [J]. *Circulation*, 2008, 117(1):43-51.
- [7] Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinases. Relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease [J]. *Circulation*, 2006, 113(17):2089-2096.
- [8] Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart [J]. *Circulation*, 2005, 112(8):1136-1144.
- [9] Zile MR, Brutsaert DL. Diastolic heart failure; abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(19):1953-1959.
- [10] Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characteristics of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure [J]. *JAMA*, 2002, 288(17):2144-2150.
- [11] Cahill JM, Ryan E, Travers B, et al. Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction—natural history study [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 106(1):95-102.
- [12] Rame JE, Ramilo M, Spencer N, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(2):234-237.
- [13] Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2006, 114(3):216-225.
- [14] Vinereanu D, Nicolaiades E, Tweddel AC, et al. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(5):820-828.
- [15] Yu CM, Lin H, Kong SL, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction [J]. *Circulation*, 2002, 105(10):1195-1201.
- [16] Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2005, 112(7):984-991.
- [17] Drazner MH, Eduardo R J, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12):2207-2215.
- [18] Little WC. Enhanced load dependence of relaxation in heart failure; clinical implications [J]. *Circulation*, 1992, 85(6):2326-2328.
- [19] Wu EB, Yu CM. Management of diastolic heart failure; a practical review of pathophysiology and treatment trial data [J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(10):1239-1246.
- [20] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification; a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Cchocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18(12):1440-63.
- [21] Mahadevan G, Davis RC, Frenneaux MP, et al. Left ventricular ejection fraction; are the revised cut-off points for defining systolic dysfunction sufficiently evidence based? [J]. *Heart*, 2008, 94(4):426-428.
- [22] Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients [J]. *Circulation*, 2005, 112(24):3738-3744.
- [23] Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the echocardiographic heart of england screening study: a population based study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9280):439-444.
- [24] Yip GW. B-type natriuretic peptide; a treatment, not a diagnostic marker [J]. *Heart*, 2008, 94(5):542-544.
- [25] Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume; a population-based study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(1):87-92.
- [26] Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction; is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? [J]. *Circulation*, 2001, 104(7):779-782.
- [27] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction; the CHARM-Preserved Trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):777-781.
- [28] Tsutsui H, Matsushima S, Kinugawa S, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart [J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(5):439-449.

(收稿:2009-02-19 修回:2009-07-17)

(本文编辑:金谷英)