

# 射血分数中间值心力衰竭的研究进展

陈建淑 姚亚丽

**【摘要】** 射血分数中间值心力衰竭与射血分数保留心力衰竭(HFpEF)和射血分数降低心力衰竭(HFrEF)相比具有独特的临床、超声心动图、血液动力学及预后特征。左室射血分数(LVEF)在心力衰竭病程中可能会发生改变,射血分数中间值心力衰竭可分为 LVEF 持续维持在 40%~49%、HFpEF 的 LVEF 降至中间状态、HFrEF 的 LVEF 升高至中间状态 3 种类型。该文介绍射血分数中间值心力衰竭及其亚型的人群特点、实验室检查特点、超声心动图表现及预后等方面的研究进展。

**【关键词】** 心力衰竭;射血分数中间值;临床特征;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.06.007

心力衰竭人群的左室射血分数呈双峰分布,射血分数中间值心力衰竭(heart failure with midrange ejection fraction, HFmrEF)曾被认为是射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和射血分数降低心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)互相转换的中间过程。随着相关临床试验的开展,学者们发现 HFmrEF 与其他两类心力衰竭有明显区别。2016 年欧洲心脏病学会明确指出 HFmrEF 应符合以下条件:(1)具有心力衰竭的症状和(或)体征,左室射血分数(LVEF)介于 40%~49%;(2)脑钠肽(BNP)水平升高;(3)存在相关结构性心脏病,左室肥厚或左房扩大和(或)舒张功能障碍<sup>[1]</sup>。2017 年美国心脏病协会明确将 LVEF 处于 40%~49%者称为 HFpEF 临界组,而将 LVEF<40%但治疗后 LVEF>40%的患者归为 HFpEF 已改善组<sup>[2]</sup>。因此,对于 HFmrEF 的病理生理、病程发展趋势及治疗仍需要进一步研究。

## 1 HFmrEF 的定义

LVEF 在心力衰竭病程中可能会发生变化<sup>[3]</sup>,其中超过 40%的 HFpEF 患者的 LVEF 会以平均每年下降 1%的速度降至 50%,约 25%的 HFrEF 患者的 LVEF 会升高并超过 40%<sup>[4-5]</sup>。研究发现,大多数 HFmrEF 患者经过 2.8 年的随访后,LVEF 仍在 40%~55%之间,这表明 HFmrEF 并不一定

是从 HFpEF 向 HFrEF 进展的过渡阶段,反之亦然<sup>[6]</sup>。因此,HFmrEF 应包括以下 3 类:(1)LVEF 持续维持在 40%~49%(LVEF was consistently between 40%~49%, HFmEF);(2)HFpEF 的 LVEF 降至中间状态;(3)HFrEF 的 LVEF 升高至中间状态(LVEF = 40%~49% but previous LVEF <40%, HFm-recEF)。Dunlay 等<sup>[7]</sup>对合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的 HFpEF 患者随访 5 年,发现患者 LVEF 下降 5.8%,其中有心肌梗死病史的患者更容易发生 LVEF 下降。Clarke 等<sup>[8]</sup>的研究同样发现,合并冠心病的 HFpEF 患者在随访 5 年后 LVEF 逐渐恶化,死亡率增加,而一部分合并冠心病的 HFrEF 患者在给予证据支持性抗心力衰竭药物治疗后,LVEF 提高了 6.9%。目前仍缺乏关于 HFmrEF 及其 3 种亚型相互转换的大规模临床研究。目前认为,生物学特性(年龄、性别及种族)、合并症(高血压、糖尿病、冠心病)、证据支持性心力衰竭药物的应用及患者依从性是影响不同类型心力衰竭相互转换的主要因素。

## 2 HFmrEF 的临床特点

### 2.1 人群特点

HFmrEF 在心力衰竭人群中占 10%~20%<sup>[9]</sup>。与 HFrEF 和 HFpEF 相比,HFmrEF 具有独特的临床、超声心动图、血液动力学特征<sup>[10-11]</sup>。HFpEF 患者多为女性,常有心房颤动或心房扑动、高血压、慢性阻塞性肺疾病或哮喘、糖尿病、贫血、卒中、肾功能不全、抑郁和瓣膜性心脏病等病史<sup>[12-13]</sup>。HFrEF 患者高脂血症、周围血管疾病和冠心病的发

生率及吸烟率均高于 HFpEF<sup>[14]</sup>。Kapoor 等<sup>[15]</sup>对来自 220 个医院的 40 239 例患者的研究发现, HFmrEF 患者的临床特征界于 HFrEF 和 HFpEF 之间, 相对于 HFrEF, HFmrEF 与 HFpEF 的临床特征更相似。化疗可引起心脏不良反应, 导致心力衰竭, 相对于 HFrEF 和 HFpEF, 化疗更常引起 HFmEF 和 HFm-recEF, 提示化疗是 HFmrEF 的潜在风险<sup>[16-17]</sup>。

Nadruz 等<sup>[6]</sup>的研究纳入 944 例心力衰竭患者, 与 HFmEF 相比, HFm-recEF 患者所占比例更高 (61% 对 39%), 平均年龄更小 (52 岁对 54 岁), 男性比例更高 (61% 对 55%)。HFmEF 和 HFm-recEF 患者的平均年龄和高血压患病率与 HFrEF 相似, 而男性比例和缺血性心肌病患病率更接近 HFpEF<sup>[18]</sup>。HFm-recEF 具有较低的糖尿病患病率和较高的肾小球滤过率, HFmEF 和 HFm-recEF 可能更倾向于发展为无症状性心力衰竭<sup>[18-19]</sup>。Punnoose 等<sup>[20]</sup>的研究同样发现 HFm-recEF 与 HFmEF 有明显差异, 与 HFmEF 相比, HFm-recEF 患者平均年龄更小, 较少合并心房颤动、高血压及慢性肾功能不全等病史; HFm-recEF 与 HFrEF 更为接近, 但较少合并冠状动脉疾病。HFmEF 和 HFm-recEF 患者在运动状态下有相似的通气反应, 在休息、运动时及运动后恢复期每一次呼吸的氧摄取量 (oxygen uptake,  $VO_2$ ) 峰值均高于 HFrEF, 通气量 (ventilation, VE)/二氧化碳排出量 (carbon dioxide output,  $VCO_2$ ) 斜率小于 HFrEF<sup>[6]</sup>。HFmEF 和 HFm-recEF 的静息心率与 HFpEF 相似, 但低于 HFrEF 患者<sup>[6]</sup>。HFm-recEF 和 HFmEF 的静息收缩压介于 HFpEF 和 HFrEF 之间, 但其收缩压峰值与 HFpEF 相似, 高于 HFrEF<sup>[6, 18-20]</sup>。

## 2.2 实验室检查特点

HFpEF 患者和 HFmrEF 患者的 BNP、血红蛋白和肌钙蛋白水平相近且低于 HFrEF 患者<sup>[9]</sup>。He 等<sup>[21]</sup>研究发现, HFmrEF 患者的平均 BNP 水平 (783 pg/mL) 介于 HFpEF 患者 (500 pg/mL) 和 HFrEF 患者 (1 487 pg/mL) 之间, 但各类心力衰竭患者的肾素、血管紧张素和内皮素水平无明显差异。Basuray 等<sup>[22]</sup>研究发现, 左室功能恢复的心力衰竭患者的肌钙蛋白 I、BNP 及可溶性血管内皮生长因子受体-1 水平均低于 HFrEF 和 HFpEF 患者, 而胎盘生长因子、髓过氧化物酶及可溶性人基质裂

解素在各类心力衰竭中未见明显差异。该研究表明, 尽管 HFrEF 患者的 LVEF 明显恢复, 但仍持续存在神经内分泌激活、氧化应激和心肌细胞损伤。目前, 有关 HFmEF 和 HFm-recEF 是否存在相同的神经内分泌激活的研究尚有限。

## 2.3 超声心动图表现

HFmrEF 患者心室结构和功能的改变介于 HFpEF 和 HFrEF 之间。HFmrEF 和 HFpEF 患者的心室壁增厚明显; 而 HFmrEF 和 HFrEF 患者的左室质量及质量指数明显升高。HFmrEF 患者的二维超声心动图仅表现为左室轻度扩张, 但存在明显的心室重构和心室收缩能力下降, 这与 HFpEF 明显不同, 与 HFrEF 更为相似<sup>[21]</sup>。

## 2.4 预后

Gottdiener 等<sup>[23]</sup>的研究提示, HFmrEF 患者的远期生存率介于 HFpEF 和 HFrEF 之间。CHARM 研究<sup>[24]</sup>通过评估坎地沙坦对 HFmrEF 患者死亡率和发病率的影响, 发现 HFmrEF 患者治疗后的病死率与 HFpEF 相似。有研究对 HFmrEF 患者进行了平均 4.4 年的随访, 发现 HFmEF 患者发生复合终点事件 (死亡、左室辅助装置置入及心脏移植) 的风险介于 HFpEF 和 HFrEF 之间, 其中 HFm-recEF 患者发生复合终点事件的风险低于 HFmEF 和 HFrEF 患者<sup>[6]</sup>。HFmEF 和 HFm-recEF 的预后差异可能有助于解释 HFmrEF 患者预后的差异。

各类心力衰竭的循证治疗方法有显著差异。HFm-recEF 患者与 HFmEF 患者相比更有可能使用  $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和心脏再同步化等治疗<sup>[6]</sup>, 这可能与 HFm-recEF 患者较多合并冠心病和高血压等疾病有关。目前, 尚缺乏有关 HFmrEF 治疗的大型研究, 仍需要进一步深入探索, 以制定有效的治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure

- Society of America [J]. *Circulation*, 2017, 136 (6): e137-e161.
- [3] Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(23):2380-2387.
- [4] Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al. The Canadian cardiovascular society heart failure companion: bridging guidelines to your practice[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(3): 296-310.
- [5] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 128 (16): 1810-1852.
- [6] Nadruz W, West E, Santos M, et al. Heart failure and midrange ejection fraction: implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(4):e002826.
- [7] Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(6):720-726.
- [8] Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6(6):680-686.
- [9] Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the medicare population[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(5):721-730.
- [10] Postmus D, Van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, et al. The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(2):168-175.
- [11] Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(10):1049-1055.
- [12] Faxén UL, Hage C, Benson L, et al. HFpEF and HFrEF display different phenotypes as assessed by IGF-1 and IGFBP-1[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(4):293-303.
- [13] Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure]); a phase 2, randomized, sham-controlled trial[J]. *Circulation*, 2018, 137(4):364-375.
- [14] Lüscher TF. Heart failure subgroups: HFrEF, HFmrEF, and HFpEF with or without mitral regurgitation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1):1-4.
- [15] Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(6):464-472.
- [16] McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1):63-75.
- [17] Loar RW, Noel CV, Tunuguntla H, et al. State of the art review: chemotherapy-induced cardiotoxicity in children[J]. *Congenit Heart Dis*, 2018, 13(1):5-15.
- [18] Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1586-1596.
- [19] Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12):1635-1637.
- [20] Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(7):527-532.
- [21] He KL, Burkhoff D, Leng WX, et al. Comparison of ventricular structure and function in Chinese patients with heart failure and ejection fractions  $> 55\%$  versus  $40\%$  to  $55\%$  versus  $< 40\%$  [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103 (6): 845-851.
- [22] Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(23):2380-2387.
- [23] Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The cardiovascular health study [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(8):631-639.
- [24] 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.

(收稿:2018-05-15 修回:2018-10-05)

(本文编辑:胡晓静)