

## · 综述 ·

## 心力衰竭恶化的研究进展

郭晨媛 李福 杨五小

**【摘要】** 慢性心力衰竭（心衰）是多种心血管疾病的终末阶段，经过积极的治疗，其临床症状会处于稳定状态。心衰恶化是心衰病情进展中的特殊阶段，常伴有症状和体征的进展，往往需要进一步的治疗。目前，心衰恶化并没有明确的诊断标准，且这一阶段标志着患者的预后欠佳且住院次数增加。积极干预此过程，可以显著延缓心衰的进展，改善患者生活质量，减轻家庭及社会负担。该文介绍心衰恶化的定义、早期预测和治疗。

**【关键词】** 心衰恶化；慢性心衰；维立西呱

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.001

慢性心力衰竭（心衰）是预后不良的慢性进行性临床综合征，其特征是稳定的临床症状持续时间长短不一，尽管经过积极的治疗，但仍会有症状恶化的情况发生<sup>[1]</sup>。此临床症状恶化被认为是心衰病史中的独特阶段，称为心衰恶化（WHF）。WHF 是慢性心衰患者紧急住院治疗的常见原因<sup>[2]</sup>。WHF 发生后，患者的住院次数和死亡风险大大增加，预后较差且生活质量下降。美国 PINNACLE 数据库显示，17% 的射血分数降低的心衰（HFrEF）患者在初次诊断后 18 个月内发生 WHF，其 2 年死亡率和 30 d 再住院率分别为 22.5% 和 56.0%<sup>[3]</sup>。

## 1 WHF概述

### 1.1 WHF的定义

2023 年，欧洲心脏病学会（ESC）心衰协会（HFA）发表 2023ESC-HFA 临床共识，将 WHF 定义为已有慢性心衰的患者接受稳定抗心衰治疗且临床症状稳定一段时间后，出现心衰症状及体征恶化，需要加强抗心衰治疗的疾病阶段<sup>[4]</sup>。WHF 被认为是心衰疾病进展过程中的重要拐点，是慢性心衰向晚期心衰进展的标志。

### 1.2 WHF与不同类型心衰的区别

新发心衰是指既往有或无基础心脏病的患者由于基础心脏病加重或出现急性心脏病变发生心衰，亦或非心脏因素导致的首次心衰发作<sup>[5]</sup>。新发心衰强调的是心衰在患者的疾病进展过程中初次

出现，而 WHF 的诊断要求既往诊断为慢性心衰，目前处于症状、体征加重阶段，需要强化抗心衰治疗。1 项美国统计数据显示，2007 年至 2018 年，WHF 患者和新发心衰患者住院死亡率（4.0% 对 2.9%）、30 d 死亡率（8.2% 对 4.3%）和 30 d 心衰再入院率（9.8% 对 4.2%）的差异有统计学意义<sup>[6]</sup>。与新发心衰相比，WHF 往往提示预后不良，患者住院率和死亡率明显增加<sup>[1]</sup>。

晚期心衰又称难治性心衰，是指在给予指南推荐的药物治疗（GDMT）、器械或外科治疗后，患者仍存在进行性和（或）持续性严重心衰症状，伴有严重体力活动受限，需要采取进一步的干预措施，以改善症状，提高生活质量，延长生命<sup>[5]</sup>。而 WHF 作为心衰疾病进展中的特殊阶段，经过积极的药物治疗可以延缓进展至晚期心衰的时间，从而获得良好的预后。

### 1.3 WHF定义的创新和不足

2023ESC-HFA 临床共识根据 WHF 患者的临床表现决定治疗的紧迫性和地点，主要包括住院治疗、急诊治疗和门诊治疗<sup>[4]</sup>。传统的 WHF 定义只关注因症状和体征恶化需要住院治疗的慢性心衰患者，但最新的定义强调对 WHF 的患者除了住院治疗还可以在急诊治疗或在门诊接受静脉利尿剂治疗。该定义的调整更加合理地关注心衰进展患者，对其给予及时治疗，可改善预后。因此，正确识别 WHF 是慢性心衰患者综合管理措施中的关键环节。但当前 WHF 的定义并不完整，存在局限性和不确定性，如 WHF 的定义依赖于症状和治疗方法而不是生物学基础，这很容易受到临床医生主观判断的影响，缺乏客观性。

基金项目：山西省科技厅自然科学研究面上基金（202103021224373）  
作者单位：030012 太原，山西医科大学第五临床医学院心内科（郭晨媛，杨五小），普外科（李福）  
通信作者：杨五小，E-mail: 65987026@qq.com

## 2 WHF 的早期预测

### 2.1 临床评估和风险评估方法

WHF 的临床症状主要为体循环淤血、肺循环淤血和（或）心输出量降低引起的症状和体征。包括呼吸困难、周围组织水肿等<sup>[7]</sup>。目前，症状和体格检查并不能全面评估 WHF 患者的疾病进展情况，需要联合辅助检查、评价表及多种运动试验来综合评估。但目前的评分表只能预测慢性心衰的远期结局和死亡风险，并不能对 WHF 进行准确的识别，需探索 WHF 的预测评分表。

### 2.2 实验室检查

#### 2.2.1 肌钙蛋白、脑钠肽和氨基末端脑钠肽前体的联合检测

肌钙蛋白常用于急性心衰患者的病因诊断（如急性心肌梗死）和预后评估，其动态升高或降低时，考虑存在急性心肌损伤<sup>[8]</sup>。脑钠肽（BNP）和氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）是利钠肽家族中反映心衰严重程度的血清标志物，BNP $\geq 35$  ng/L 和（或）NT-proBNP $\geq 125$  ng/L 提示可能存在心衰的风险<sup>[9]</sup>，但引起 BNP 和 NT-proBNP 升高的原因有很多，这可能会降低其诊断的准确性，因此心衰的诊断应该结合其他检查和体征。但肌钙蛋白、BNP 和 NT-proBNP 的大幅增高和经过治疗后未有明显变化常提示心衰患者预后不良<sup>[10]</sup>。Ishii 等<sup>[11]</sup>检测 98 例因 WHF 住院患者的血清心肌肌钙蛋白 T（cTnT）和 BNP 水平，发现入院时 cTnT $> 0.033$  g/L 和（或）BNP $> 440$  ng/L 与院内心脏病死亡率、总体心脏病死亡率和心脏病相关事件发生率的增加相关。通过生存曲线进一步分析显示，根据 cTnT 和 BNP 水平可将患者心脏事件分为低、中、高风险组。联合测量入院时 cTnT、BNP 及 NT-proBNP 水平可能对 WHF 住院患者有警示和风险分层作用。

#### 2.2.2 糖类抗原 125

糖类抗原 125（CA125）是临床广泛应用的生物标志物。CA125 在严重慢性心衰患者中显著升高，其预测价值等同于利钠肽家族的标志物<sup>[12]</sup>。Ordu 等<sup>[13]</sup>研究发现 CA125 $> 32$  U/mL 和 NT-proBNP $> 5\ 300$  ng/L 对心衰的主要不良事件和死亡具有独立的预测价值，认为 CA125 和 NT-proBNP 是同等可靠的心衰标志物。BIOSTAT-CHF 试验<sup>[14]</sup>的研究结果显示，CA125 是判断 WHF 患者是否需要住院治疗的最强单一生物标志物（C 指数 =

0.71），高水平的 CA125 与外周充血水肿呈正相关。

#### 2.2.3 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白

可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白（sST2）是与炎症和纤维化相关的生物标志物。Emdin 等<sup>[15]</sup>分析 4 268 例心衰患者的临床资料，发现 sST2 每增加 1 倍，全因死亡、心血管死亡以及因心衰住院的风险分别增加 26%、25% 和 30%，证实 sST2 对 WHF 有很强的独立预测价值，可将其作为辅助手段，与 NT-proBNP 和 cTnT 共同预测心衰患者预后。在急性心衰入院的患者中，出院时 sST2 水平可预测再次住院的风险<sup>[16]</sup>。因此，sST2 也有望成为 WHF 患者预测和提示疾病进展的辅助指标。

#### 2.2.4 其他实验室检查

蛋白尿在心衰患者中很常见，常提示有较差的预后。Boorsma 等<sup>[17]</sup>对纳入 BIOSTAT-CHF 指数队列的 2 315 例患者进行评估，发现蛋白尿的存在与死亡风险和心衰再住院风险的增加有关，蛋白尿与临床症状、超声心动图和循环充血生物标志物均可作为 WHF 的预测指标。

神经酰胺是鞘脂代谢产物，在冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管疾病中显著上升，Ren 等<sup>[18]</sup>使用液相色谱质谱检测 1 262 名健康参与者和 296 例 WHF 患者体内的 7 种血浆神经酰胺，发现神经酰胺异常是提示 WHF 患者预后不良的指标。同时，设计了神经酰胺心衰评分，为 WHF 患者的风险分层提供预后不良参考。

### 2.3 影像学及其他检查

超声心动图在心衰患者的诊断和管理中起着核心作用，可以提示心脏结构和功能存在异常，但目前并没有明确的指标来诊断 WHF，需要结合其他临床证据综合判断。超声心动图可以早期发现亚临床充血状态，协助医生及时调整治疗策略。但大约一半的无症状心衰患者不会进行该检查，导致临床医生不能准确判断心衰的进展<sup>[19]</sup>。因此，对心衰患者，无论是否有临床症状，有必要定期进行超声心动图检查。

植入式血流动力学监测系统能够定期监测心衰患者的心肺功能，可在出现临床症状之前检测到血流动力学的变化，从而及时干预，防止 WHF 事件的发生，国外已有多种植入式血流动力学检测系统，如 CardioMEMS、Cordella 肺动脉压力传感器系统、植入式直接左心房压力监测仪等<sup>[20]</sup>。但这些系统均价格昂贵，不适合所有的心衰患者。

### 3 WHF 的治疗

对于 WHF 患者,早期改善充血水肿症状是首要目标,利尿剂的使用是重要的治疗手段。新型药物维立西呱的出现可以显著改善慢性心衰患者的预后,2023ESC-HFA 临床共识建议对有症状和左室射血分数(LVEF) <45% 的患者,除了推荐使用的“新四联”药物外,还可给予维立西呱治疗,但目前在国内应用范围较为局限<sup>[4]</sup>。

#### 3.1 GDMT

目前对于慢性心衰的治疗主要是以“新四联”规范化心衰药物治疗模式为基础的<sup>[21]</sup>。规范应用“新四联”药物,不仅能显著改善患者的生活质量、降低死亡率,同时也可以减少患者反复住院或急诊治疗次数。

#### 3.2 利尿剂

WHF 常常发生于明显的心衰失代偿期之前,主要表现为周围组织水肿和体质量的明显增加<sup>[4]</sup>。因此,WHF 治疗的基石是使用利尿剂来消除充血水肿。2023ESC-HFA 临床共识将 WHF 患者利尿剂的使用分为 3 种临床情况:(1) 住院进行紧急评估,接受静脉输注利尿剂药物治疗;(2) 急诊就诊接受短期(1~3 d) 静脉输注利尿剂药物治疗后出院,并酌情口服利尿剂和增加 GDMT 剂量。若患者出现灌注不足、心输出量低、血氧饱和度低(即血氧饱和度 <92%) 和(或) 纽约心脏病协会(NYHA) IV 级必须住院治疗<sup>[4]</sup>;(3) 门诊强化抗心衰药物治疗,包括静脉应用利尿剂,或增加口服利尿剂剂量<sup>[5]</sup>。

利尿剂抵抗现象在 WHF 患者中很常见,因为 WHF 患者通常表现为肠道的充血水肿和肾功能不全,会阻碍 GDMT 和利尿剂的吸收<sup>[22]</sup>,影响利尿剂治疗的效果。利尿剂抵抗的 WHF 患者可以联合使用袢利尿剂与噻嗪类利尿剂(如呋塞米+美托拉宗)<sup>[23]</sup>。

#### 3.3 维立西呱

维立西呱作为新型抗心衰药物,为治疗慢性心衰提供了新的选择,被称为心衰治疗史上新的里程碑,临床上可显著改善心衰患者充血症状及预后<sup>[24]</sup>。维立西呱是可溶性鸟苷酸环化酶直接刺激剂,其主要通过一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G(NO-sGC-cGMP-PKG) 信号通路发挥作用,不依赖内源性 NO,直接刺激 sGC,使 cGMP 生成增多;其同时与内源性 NO 具有协同作用,可增加 sGC 对 NO 的敏感性,修复受损

的 NO-sGC-cGMP 信号通路,改善血管内皮功能,进而增强心肾等靶器官功能<sup>[25]</sup>。

SOCRATES-REDUCED 试验<sup>[26]</sup> 纳入 456 例 WHF 和 HFrEF 患者,安慰剂组 92 例和 1.25、2.5、5、10 mg 维立西呱组各 91 例,结果发现,与安慰剂组相比,维立西呱组患者服药 12 周 NT-proBNP 水平有明显下降,但差异无统计学意义。而在亚组分析中显示,高剂量维立西呱组 NT-proBNP 水平显著降低,表明维立西呱的疗效有剂量依赖性,且在 10 mg 时达到峰值。该试验虽然没有证实维立西呱治疗的有效性,但证实了高剂量维立西呱的治疗安全性,且对降低利钠肽水平和改善 LVEF 有潜在的益处。VICTORIA 试验<sup>[27]</sup> 纳入 5 050 例 HFrEF 患者,随机分为维立西呱组 2 526 例和安慰剂组 2 524 例。结果显示,维立西呱组患者因心血管死亡或心衰住院的风险降低了 10% (HR=0.90, 95%CI: 0.83~0.98, P=0.02)。维立西呱组和安慰剂组的严重不良心血管事件发生率相似(32.8% 对 34.8%),表明维立西呱的安全性较好。该试验证实,在心衰患者中使用维立西呱是安全有效的。维立西呱的出现将成为心衰治疗的重要研究方向,有望成为“新四联”规范化心衰药物治疗模式之外的辅助用药<sup>[28]</sup>。

### 4 WHF 管理的发展方向

目前,WHF 在试验和指南中仍未得到充分认识,未来研究的方向可包括:(1) 认识到 WHF 标志着心衰自然病史上新阶段的开始;(2) 区分 WHF 与新发心衰、晚期心衰、未接受过心衰治疗和存在主要继发性诱因的心衰(如急性冠脉综合征、感染);(3) 建立与患者管理或治疗环境无关的 WHF 生物学定义;(4) 认识到心衰无症状恶化的可能,症状和体征无改变但生物标志物和潜在生物学正在恶化;(5) 提高对 WHF 管理的认识,并将其纳入临床实践指南;(6) 考虑将不同医疗场所的 WHF 归于试验的纳入标准和(或) 研究终点中;(7) 开展评估新型生物标志物、风险模型性能和可植入血流动力学监测的试验,以预测慢性心衰患者发生 WHF 的风险;(8) 监测利尿剂(剂量、给药途径、持续时间等) 和(或) WHF 定义中可能包含的其他药物变化,考虑将门诊口服利尿剂升级治疗纳入 WHF 定义的常规范围;(9) 未经规范临床治疗的心衰应被视为“未经治疗的心衰”,而非 WHF<sup>[29]</sup>。



## 5 小结

WHF 提示较差的心脏不良结局风险, 对其认识的缺乏将导致许多心衰患者得不到有效的管理, 致使病情进一步恶化。快速识别 WHF 在临床实践中具有重要意义。构建准确的生物学定义、细化诊断标准是 WHF 诊疗的首要任务。加强对慢性心衰患者的监管、探索新的治疗手段、建立完善的诊疗体系对于预防 WHF 也具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Shakoor A, Abou Kamar S, Malgie J, et al. The different risk of new-onset, chronic, worsening, and advanced heart failure: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(2):216-229.
- [2] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17):3272-3287.
- [3] Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8):935-944.
- [4] Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(6):776-791.
- [5] 张健, 张宇辉, 周蕾. 国家心衰指南2023 (精简版) [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(12):1207-1238.
- [6] Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Ittu R, et al. Patients hospitalized for De Novo versus worsening chronic heart failure in the United States[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(7):1023-1025.
- [7] Girerd N, Seronde MF, Coiro S, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(4):273-285.
- [8] 叶绍东, 黎励文, 蒯亚晖, 等. 规范应用心肌肌钙蛋白和利钠肽现场快速检测专家共识 (2020年) [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(11):1045-1051.
- [9] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [10] Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, et al. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine (EBLM)-does it leverage any advantage in clinical decision making?[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(7/8):471-494.
- [11] Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(6):691-695.
- [12] D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(10):1805-1811.
- [13] Ordu S, Ozhan HK, Alemdar R, et al. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels: compared in heart-failure prognostication[J]. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(1):30-35.
- [14] Davison BA, Senger S, Sama IE, et al. Is acute heart failure a distinctive disorder? An analysis from BIOSTAT-CHF[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(1):43-57.
- [15] Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19):2309-2320.
- [16] Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4):287-296.
- [17] Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(5):368-380.
- [18] Ren L, Li FJ, Tan X, et al. Abnormal plasma ceramides refine high-risk patients with worsening heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1185595.
- [19] Pellicori P, Platz E, Dauw J, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(5):703-712.
- [20] Zito A, Princi G, Romiti GF, et al. Device-based remote monitoring strategies for congestion-guided management of patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(12):2333-2341.
- [21] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 等. 慢性心衰“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(8):769-781.
- [22] Girerd N, Mewton N, Tarti re JM, et al. Practical outpatient management of worsening chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(5):750-761.
- [23] Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, et al. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(3):157-168.
- [24] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1883-1893.
- [25] Varela-Chinchilla CD, Sánchez-Mej a DE, Trinidad-Calder n PA. Congenital heart disease: the state-of-the-art on its pharmacological therapeutics[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(7):201.
- [26] Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(21):2251-2262.
- [27] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1883-1893.
- [28] Sj G, B J, Jj B, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction: JACC focus seminar 3/3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(6):559-571.
- [29] Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(4):413-424.

(收稿: 2023-11-07 修回: 2024-04-20)

(本文编辑: 洪玮)