

本文引用: 高淑贤, 贾辛未, 赵文萍. 射血分数保留心力衰竭诊疗进展[J]. 医学研究与教育, 2016, 33(2): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2016.02.012.

· 综述 ·

射血分数保留心力衰竭诊疗进展

高淑贤¹, 贾辛未², 赵文萍²

(1. 河北大学医学院, 河北 保定 071000; 2. 河北大学附属医院心内1科, 河北 保定 071000)

摘要: 射血分数保留心力衰竭(HFPEF)是一种运动耐受减低和(或)组织充血为特征的一种临床综合征, 而其左心室射血分数在正常范围内(例如LVEF > 50%)。HFPEF的诊断比射血分数减少心力衰竭(HFREF)的诊断更具挑战性, 因为它需要排除大量其他潜在的提示心力衰竭症状的心源性或非心源性的诊断。舒张功能障碍由多种机制引起, 包括心脏结构异常及功能异常, 但个体化治疗仍缺乏。随着多年临床治疗发展, HFREF患者的获益明显提高, 但是HFPEF患者的患病率及病死率却没有明显改变。

关键词: 心力衰竭; 舒张功能; 诊断; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2016.02.012

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2016)02-0057-06

Advances on treating and diagnosing heart failure with preserved ejection fraction

GAO Shuxian¹, JIA Xinwei², ZHAO Wenping²

(1. School of Medicine of Hebei University, Baoding 071000, China; 2. No. 1 Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Heart failure(HF) with preserved ejection fraction(HFPEF) is a clinical syndrome of exercise intolerance and/or congestion, in the presence of a left ventricular(LV) ejection fraction within the normal limits(i. e. LVEF > 50%). Determining the presence of impaired LV relaxation and/or filling(diastolic dysfunction) in HFPEF is needed to pragmatically to distinguish it from other cardiac and non-cardiac conditions where symptoms are not due to HF. There are multiple mechanisms for diastolic dysfunction ranging from structural abnormalities to functional derangements in HFPEF yet tailored therapies are lacking. Treatments proven effective in HF with systolic dysfunction have failed to show significant benefit in patients with HFPEF, which prognosis remains poor. This review will discuss the HFPEF.

Key words: heart failure; diastolic function; diagnosis; therapy

随着近十年心血管疾病的治疗水平的明显提高, 心力衰竭的发病率和患病率并没有减少, 尽管生存率已略有改进, 但其发病率仍不容乐观^[1-2]。心力衰竭治疗的一个挑战和障碍是临床综合征的异质性。心力衰竭是以组织灌注不足和组织水肿缺氧为典型表现的一种临床综合征。并且是心肌、冠脉、瓣膜功能、冲动及传导异常等导致的共同临床综合征^[3]。欧洲心脏病学会共识^[4]建议将舒张功能障碍

收稿日期: 2015-10-14

第一作者: 高淑贤(1985—), 男, 河北邯郸人, 在读硕士, 主要从事心力衰竭研究。

通信作者: 赵文萍(1968—), 女, 河北保定人, 主任医师, 博士, 硕士生导师, 主要从事冠心病、心力衰竭的防治、心电生理学与起搏器研究。E-mail: heartfailure1@sina.com

(左室舒张和/或充盈) 作为必要条件对这一心力衰竭综合征定义为射血分数保留心力衰竭 (HFPEF)。这提供了一个切实的定义来描述这一综合征, 不仅仅靠 EF 值的减低而诊断为心力衰竭, 也排除了许多先天性心脏病引起的心力衰竭, 尽管是“正常”的收缩和舒张功能。HFPEF 约占全部心力衰竭患者的一半, 发病率呈上升趋势^[5]。HFPEF 以老年人居多, 在当今老龄化的社会其发病和死亡人数可能会超过射血分数减少心力衰竭 (HFREF)^[6], 防治形势不容乐观。然而 HFPEF 的诊断也较为困难, 迄今没有有效的药物治疗及改善预后。本文将从 HFPEF 定义、临床特点、发病机制、诊断和治疗方法及预后等方面来展开讨论, 从而来了解这一复杂的临床状况。

1 定义

心室舒张功能障碍引起的心力衰竭已逐渐成为临床研究的热点。如何选择一种术语或特征来定义这一综合征已经经过了很长时间的讨论。虽然射血分数保留心力衰竭现在已被普遍接受, 但过去也使用了诸多名称如“舒张性心衰”“舒张期心衰”“正常射血分数心力衰竭”“射血分数保留心力衰竭”等。舒张功能障碍描述的是心脏舒张期功能的异常, 可伴或不伴心力衰竭的临床症状, 收缩功能可以是正常或异常的。而射血分数保留心力衰竭描述的是一种临床综合征, 是指主要或单独由舒张功能障碍引起的心力衰竭, 具有心力衰竭的症状和体征, 收缩功能是正常的^[7]。然而有研究^[8]表明, 舒张性心衰并非收缩功能完全正常, 而是收缩和舒张功能均存在异常。所以笔者以射血分数保留心力衰竭这一定义来展开描述。

2 临床特点

HFPEF 与 HFREF 的症状或体征比较相似。然而 HFPEF 有很多独特特征 (表1)。首先, HFPEF 在女性中较为多见, 尤其是 70 岁左右老年女性^[5,9], 然而近来研究显示在肥胖的中年女性中也较为多发。大量队列研究和临床研究等^[5,9-11]显示, HFPEF 患者较 HFREF 有多种并存疾病, 然而少有冠脉狭窄病变。高血压、肥胖、代谢综合征及糖尿病为 HFPEF 患者的独立危险因素。劳累性呼吸困难和活动耐力减低是心力衰竭的功能特点。HFPEF 的诊断常常被其相似的其他疾病所延迟, 并且正常左室射血分数 (LVEF) 值常常被忽视其存在。HFPEF 患者大多在门诊可见, 而 HFREF 患者住院多见。然而, 心力衰竭患者一旦住院治疗, HFPEF 心脏风险性与 HFREF 的相似^[12-13]。

3 发病机制

心力衰竭诊断的必要条件是有明确的心肌受损或广泛的血管病变存在。随着影像技术的发展, 人们越来越关注 LVEF。然而, 除了 LVEF 还需更多研究来诊断 HFPEF 和了解其病理生理。

3.1 分子机制

心脏舒张功能不全可继发于心室松弛受损和心室顺应性降低, 导致心室舒张期充盈受损、每搏输出量减少、心室舒张末期压力增高, 从而发生心力衰竭症状。引起心室松弛能力受损的原因可分为下列几种。(1) 心肌细胞的内在因素: ①Ca²⁺ 循环异常, 细胞内 Ca²⁺ 循环异常可引起心室舒张功能受损^[14]。②横桥解离延缓或不完全, 横桥解离的延缓或不完全也可造成心肌松弛功能受损和将硬度增加^[15]。③细胞骨架异常^[15], 肌节内的蛋白, 非产生动力的肌原纤维, 影响在正常肌节长度范围内心肌

的僵硬度。(2) 细胞外基质因素：细胞外基质的结构改变也会影响心肌舒张功能。如：基质金属蛋白酶（MMPs）、金属蛋白酶组抑制因子（TIMP）^[16]。(3) 激活神经激素和旁分泌物质生产的因素^[15]：急性和慢性神经激素和心脏内皮的激活和（或）抑制已被证实均可导致心脏舒张功能发生改变。实验显示，快速激活心脏内皮系统可改变心肌的松弛和僵硬度。慢性激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RASS）可增加心包外基质中的胶原纤维，而抑制 RASS 则可阻止甚至逆转胶原纤维的增加。

表 1 HFPEF 与 HFREF 的相似与差异

心力衰竭种类	年龄	性别	并存疾病	预后 5 年生存率		
HFPEF	40 ~ 50 岁和 70 ~ 80 岁	女	高血压病 房颤 肥胖等	20% ~ 40%		
HFREF	50 ~ 70 岁	男	冠心病	30% ~ 50%		

心力衰竭种类	左室功能和结构					
	收缩功能	左室容积	舒张末压力	迟缓时间	相对室壁厚度	肥大类型
HFPEF	正常	正常或减低	增加	增加	增加	向心性
HFREF	减低	减低	增加	增加	增加	离心型

心力衰竭种类	生存效益与治疗				
	ACEI 或 ARB	β-受体阻滞剂	醛固酮拮抗剂	他汀类	CRT/ICD
HFPEF	无影响	缺乏大量随机对照试验	无影响	改善(+ / -)	缺乏大量随机对照试验
HFREF	改善	改善	改善	无影响(+ / -)	改善

HFPEF 为射血分数保留心力衰竭，HFREF 为射血分数减少心力衰竭。

3.2 病理生理

HFREF 患者存在心室的舒缩不同步，HFPEF 患者心肌的收缩和舒张也表现为不均性^[15]，这点较为相似。然而压力容积曲线在两种心力衰竭中却表现截然不同：HFREF 常表现为离心型肥厚，其左室容积显著增大，进而出现心室扩张、舒张末期压力一定程度升高，导致舒张末期压力容积曲线右移；HFPEF 则表现为向心性肥厚，其舒张末压力明显升高，进而导致心室充盈受损，心室容量明显减少，其所致的压力容积曲线左移。

4 诊断方法

HFPEF 的诊断经常被忽视。一个呼吸困难的病人，当 EF 值减低时，即使有呼吸困难并存疾病的存在，也可以很肯定地诊断为心力衰竭。当 LVEF 正常时，有两种方法诊断 HFPEF，要么用临床经验排除其他原因引起的症状和体征，要么用诊断心脏基础功能障碍的证据。不幸的是，许多患者有舒张功能异常，但是没有症状。

欧洲心脏病学会 2007 共识^[4]；2013 ACCF/AHA 心力衰竭管理指南^[17]；2014 中国心力衰竭诊断和治疗指南^[18]均提出 HFPEF 的诊断标准。但是 HFPEF 的诊断比 HFREF 仍更具挑战。

4.1 症状、体征

住院患者心力衰竭的症状和体征往往同时存在，而门诊患者表现的常不太明确。因此诊断标准中“心力衰竭的症状和（或）体征”要比“心力衰竭的症状和体征”更合适。

4.2 LVEF 值

既往对 HFPEF 的研究，许多研究组织选用不同的 LVEF 界值，2013 ACCF/AHA 心力衰竭管理指

南,对心力衰竭患者 LVEF >40% 做了重要的区分:(1) HFPEF (LVEF >50%), (2) “边缘性” HFPEF (40% < LVEF < 49%), 这些患者分入临界或中间组。他们的特征、治疗方式和预后似乎与 HFPEF 相似。(3) “已改善的” HFPEF (LVEF >40%), 已经认识到 HFPEF 患者亚组过去曾有 HFREF。这些 LVEF 改善或恢复的患者临床上与 LVEF 持续保留或降低的患者是不同的。中国 HFPEF 的诊断标准中 LVEF >45%^[18]。而近年的临床研究所采用的 LVEF 值 40% ~ 50% 其研究结果也并未显示出明显差异^[19-20]。为更好地认识这些患者的特征,需要进一步的研究。

4.3 超声心动图

超声心动图通常采用 E/A 比值来评价左室舒张功能。正常时 $1 < E/A < 2$; 轻度左室舒张功能障碍时 $E/A < 1$, 提示左室舒张功能受损,左室充盈压正常;重度左室舒张功能障碍时 $E/A > 2$, 提示左室限制性充盈异常;当左室舒张性和僵硬度均有异常时(限制性心肌病),E/A 比值可正常,称之为“假性正常化”。因其无创简便易行,目前在临床中较为常用,也是众多临床试验中较为常用的指标^[21-22]。

4.4 BNP

ESC^[4]指出 BNP 应与超声心动图指标联合作为诊断依据。但是 BNP 可以作为心力衰竭的排除标准,如果患者有呼吸困难等心力衰竭临床表现但 NT-proBNP < 120 pg/mL 或 BNP < 100 pg/mL,基本可排除心力衰竭的诊断。

4.5 心脏磁共振

心脏磁共振(CMR)的特殊好处是可以在不同平面和轴向上获取图像,它已成为左室容积、左房容积和左室质量测定的金标准。然而其对技术的要求及基层医院的设备限制,目前该技术还主要是作为科学研究。

郭继鸿舒张性心力衰竭的“1+1+1”的诊断模式^[23]虽简化了诊断流程,但仍需要客观的诊断依据:第一个“1”是指病人确有心力衰竭的症状或体征,第二个“1”是指患者左室射血分数 > 50%,第三个“1”代表有客观的实验室诊断依据,而且其积分需达到 1 分(即有创性心腔内压力测定肺动脉楔压 > 12 mmHg 或左室舒张末压 > 16 mmHg 时可达 1 分;组织多普勒测定的 E(二尖瓣早期流速)/E'(二尖瓣环舒张早期运动速度) > 15 时,可积 1 分;E/E' 比值 < 15 而 > 8 时,可积 0.5 分,NT-proBNP > 220 pg/mL、BNP > 200 pg/mL, E/A < 1、左房扩大、左室肥厚、存在房颤等,可获 0.5 分。

5 治疗方法

尽管 HFREF 的治疗已经明确,但 HFPEF 治疗的指南推荐特别有限,因为缺乏大量的循证医学证据,目前还没有特别有效的治疗方案和药物。HFREF 和 HFPEF 病理生理机制的不同,导致治疗的方案不相同。HFPEF 的治疗目的是:改善左心室结构和功能,改善血流动力学,改善患者的症状和活动耐量,降低病死率和住院率。HFPEF 是一种异质性的,多因素导致和多器官累及的疾病。HFPEF 治疗原则主要是病因治疗(如高血压等),并存疾病治疗(如贫血、肺部疾病、肾功能不全等),避免引起急性心功能不全的原因(高血压危象、感染、水钠负荷过重、心律失常),让患者维持在等容量状态(强调治疗教育、利尿剂的合理使用)。HFPEF 的临床研究(PEP-CHF、CHARM-Preserved、I-Preserve、J-DHF等)均未能证实对 HFREF 有效的药物如 ACEI、ARB、 β -受体阻滞剂等可改善 HFPEF 患者的预后和降低病死率^[24-27]。有研究提示对伴有高血压的心衰患者降压治疗有益^[28]。因此,针对 HFPEF 的症状、并存疾病及危险因素,应采用综合性治疗:(1)积极控制血压;(2)控制和治疗其他基础疾病和合并症,如控制房颤的心室率、积极治疗糖尿病和控制血糖、减肥、积极改善心肌重构等;(3)视病

情而酌情应用利尿剂;(4)存在冠状动脉病变的客观证据应积极给予冠状动脉血运重建。

6 结语

研究显示 HFPEF 约占全部心力衰竭患者的一半,发病率呈上升趋势,病死率及其预后较 HFREF 未见明显改善,早诊、早治刻不容缓。然而, HFPEF 的研究进展缓慢,今后摆在临床医师面前的任务极其艰巨。但是随着对 HFPEF 的重视,基础和临床研究的不断深入, HFPEF 的诊治必定会取得重大进展。

参考文献:

- [1] BENY C, DOUGHTY R N, GRANGER C, et al. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1750-1757. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr254.
- [2] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152.
- [3] BRAUNWALD E. Heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [4] PAULUS W J, TSCHOPE C, SANDERSON J E. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037>.
- [5] OWAN T E, HODGE D O, HERGES R M, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3): 251-259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
- [6] GOTTDIENER J S, MCCLELLAND R L, 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. DOI: 10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00006.
- [7] ZILE M R, BRUTSAERT D L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function[J]. *Circulation*, 2002, 105(11): 1387-1393. DOI: 10.1161/hc1102.105289.
- [8] TAYLOR S H. Management of vascular risk factors in the hypertensive patient[J]. *J Hum Hypertens*, 1990, 4(Suppl 3): 10-16.
- [9] CLELAND J G, SWEDBERG K, FOLLATH F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(5): 442-463. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00823-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00823-0).
- [10] PAULUS W J, TSCHOPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263-271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- [11] ANJAN V Y, LOFTUS T M, BURKE M A, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(6): 870-876. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
- [12] SENI M, TRIBOULOY C M, RODEHEFFER R J, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991[J]. *Circulation*, 1998, 98(21): 2282-2289.
- [13] SENNI M, GAVAZZI A, OLIVA F, et al. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 163-169. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.02.018.
- [14] WANG W, METZGER M. Parvalbumin isoforms for enhancing cardiac diastolic function[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2008, 51

- (1):1-8. DOI:10.1007/s12013-008-9011-x.
- [15] YOSHIDA J, YAMAMOTOTO K, MANO T, et al. Angiotensin II type 1 and endothelin type A receptor antagonists modulate the extracellular matrix regulatory system differently in diastolic heart failure[J]. J Hypertens, 2003, 21(2):437-444.
- [16] BONNEMA D D, WEBB C S, PENNINGTON W R, et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases(MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases(TIMPs) [J]. Journal of cardiac failure, 2007, 13(7):530-540. DOI:10.1016/j.cardfail.2007.04.010.
- [17] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure:a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16):e147-e239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [18] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):98-122.
- [19] BHATIA R S, TU J V, LEE D S, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study [J]. N Engl J Med, 2006, 355(3):260-269. DOI:10.1056/NEJMoa051530.
- [20] FONAROW G C, STOUGH W G, ABRAHAM W T, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure:a report from the OPTIMIZE-HF Registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(8):768-777. DOI:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
- [21] ALAGIAKRISHNAN K, BANACH M, JONES L G, et al. Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults[J]. Ann Med, 2013, 45(1):37-50. DOI:10.3109/07853890.2012.660493.
- [22] WEIDEMANN F, NIEMANN M, HERMANN S, et al. Assessment of diastolic heart failure. Current role of echocardiography [J]. Herz, 2013, 38(1):18-25. DOI:10.1007/s00059-012-3751-5.
- [23] 郭继鸿. 舒张性心衰的新理念[J]. 临床心电学杂志, 2009(3):209-221.
- [24] RECTOR T S, CARSON P E, ANAND I S, et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function(I-PRESERVE) trial[J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(2):217-225. DOI:10.1161/CIRCHEART-FAILURE.111.964221.
- [25] ALEKSOVA A, MASSON S, MAGGIONI A P, et al. Effects of Candesartan on Left Ventricular Function, Aldosterone and BNP in Chronic Heart Failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2012, 26(2):131-143. DOI:10.1007/s10557-012-6370-8.
- [26] YUSUF S, PFEFFER M A, 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. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
- [27] BAVISHI C, CHATTERJEE S, ATHER S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction:a meta-analysis [J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(2):193-201. DOI:10.1007/s10741-014-9453-8.
- [28] SOLOMON S D, JANARDHANAN R, VERMA A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction:a randomised trial[J]. Lancet, 2007, 369(9579):2079-2087. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60980-5.

(责任编辑:高艳华)