

## · 指南解读 ·

## 2019 ESC-HFA 射血分数保留性心力衰竭诊断共识的解读

徐俊波<sup>1</sup> 黄刚<sup>1</sup> 蔡琳<sup>1</sup> Tschöpe Carsten<sup>2</sup>

(1. 成都市心血管病研究所 成都市第三人民医院心血管内科 西南交通大学附属医院 重庆医科大学附属成都第二医院, 四川 成都 610031; 2. 柏林夏立特医学院魏尔啸医院内科及心脏内科 德国心血管研究中心柏林分中心, 德国 柏林 13353)

## Interpretation of Consensus Recommendation of ESC-HFA-PEFF Diagnostic Algorithm in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

XU Junbo<sup>1</sup>, HUANG Gang<sup>1</sup>, CAI Lin<sup>1</sup>, Tschöpe Carsten<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Clinical College of Southwest Jiaotong University, The Second Affiliated Chengdu Clinical College of Chongqing Medical University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Internal Medicine and Cardiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum; German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Berlin 13353, Germany)

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.001

心力衰竭(心衰)作为各种心脏疾病的严重临床表现或晚期阶段,有较高的死亡率和再入院率,已成为主要的疾病负担之一。发达国家成人心衰患病率为1%~2%,而70岁以上人群患病率约10%<sup>[1]</sup>,中国35~74岁人群心衰患病率约0.9%<sup>[2]</sup>。西方国家60岁以上普通人群射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的患病率约4.9%,而HFpEF占因心衰入院的50%以上<sup>[3]</sup>。65岁以上人群因劳力性呼吸困难初次就诊,约有1/6心衰未能被识别,其中大部分是HFpEF<sup>[1]</sup>。2016 ESC心衰指南<sup>[1]</sup>对HFpEF并未提出具体的诊断流程,而2018中国心衰指南<sup>[2]</sup>对HFpEF的诊断亦未做具体的叙述和深入的建议。

ESC心衰协会(Heart Failure Association, HFA)在2007年针对HFpEF(当时称为射血分数正常的心衰)发表诊断共识后,以Pieske和Tschöpe等<sup>[4]</sup>为首的专家组结合当前最新研究进展于2019年对其进行了更新。现就2019 ESC/HFA的HFpEF诊断共识更新做一简要解读,供广大同道们参考。

### 1 2019年HFA-PEFF共识更新要点

2019 ESC-HFA共识的HFA-PEFF诊断流程的关

键要素包括五点:(1)HFpEF的诊断需包括全科、内科、普通心脏病科、心衰专科医师和介入心脏病医师的参与;(2)从初始临床评估到针对性地找寻病因的分步诊断流程;(3)HFpEF的诊断并非易事,因而共识推荐了新的基于相关检查的HFA-PEFF诊断评分;(4)评分不能确定HFpEF诊断是否成立时,为明确/排除诊断,需进行有创血流动力学检查和/或无创/有创的运动负荷试验;(5)需考虑HFpEF潜在的病理生理机制(如变时性功能不全、左室顺应性下降)和特定病因(如淀粉样变性)。

相较于2007年HFA的共识,2019年更新的共识提出了新的HFpEF分步诊断流程和HFA-PEFF评分,新纳入了收缩期左室整体纵向应变(GLS)、二尖瓣舒张早期血流速度除以二尖瓣室间隔侧和游离壁侧e'均值(E/e')、室间隔侧及游离壁侧二尖瓣环舒张早期速度(e')等指标,N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和脑钠肽(BNP)等标志物界值的确定也充分考虑了心房颤动(房颤)的影响,同时共识较前也更重视病理生理学过程和病因学诊断。

### 2 2019年更新共识的主要内容

ESC-HFA的HFpEF诊断共识主要更新包括:新

的分步诊断流程和 HFA-PEFF 评分。新的分步诊断流程包括四个评估流程步骤(简称为 HFA-PEFF):第一步:初始评估(protest assessment, P),内容包括心衰的症状及体征、合并症及危险因素、ECG、标准心脏彩色超声、利钠肽、Ergometry/6 分钟步行试验或心肺运动试验。第二步:采用以心脏彩色超声和利钠肽为基础的 HFA-PEFF 评分(Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score, E),对患者进行诊断评分。HFA-PEFF 评分 $\geq 5$ 分则可诊断为 HFpEF,评分在 2~4 分,则需进一步进行舒张负荷试验或有创血流动力学检查。评分 $\leq 1$ 分, HFpEF 可能性极低,需考虑其他致呼吸困难的心脏或非心脏原因。该评分包括功能、形态和标志物三方面,每个方面最高评 2 分,三方面累计评分为 HFA-PEFF 总评分。主要标准最高累计评分为 2 分,其中有任何一项阳性,即评 2 分,多个阳性项目评分不累加。次要标准最高累计评分为 1 分,若主要标准均阴性,任意一项次要标准阳性即评 1 分,多个阳性项目评分不累加,主要标准和次要标准评分不累加(表 1)。第三步:不能明确 HFpEF 诊断,则需进行功能性测定(functional testing in case of uncertainty, F1),包括由

运动负荷超声心动图进行舒张负荷试验,以及有创血流动力学检查。运动负荷超声心动图检查:若测得平均  $E/e' \geq 15$ , 伴或不伴三尖瓣速度  $> 3.4$  m/s 均视为异常。运动时  $E/e' \geq 15$  则 HFA-PEFF 评分为 2 分。如果  $E/e' \geq 15$ , 同时三尖瓣速度  $> 3.4$  m/s, 则 HFA-PEFF 评分为 3 分。若不能进行运动负荷超声心动图,或结合运动负荷超声心动图检查 HFA-PEFF 总评分  $< 5$  分,共识推荐对高度怀疑 HFpEF 的患者,尤其是治疗决策所需,进一步行有创的负荷血流动力学检查(如静息或运动状态下右心导管术)。有创血流动力学检查:包括左心和右心导管术。静息状态下,若测定左心室舒张末压  $\geq 16$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 或肺毛细血管楔压  $\geq 15$  mm Hg, 则可诊断为 HFpEF。若不满足此条件,可进行负荷超声试验或运动状态下的有创血流动力学检查,若测得肺毛细血管楔压  $\geq 25$  mm Hg, 则可诊断为 HFpEF。第四步:病因学诊断(final aetiology, F2),手段包括心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)、心肌或其他组织活检、核素显像/CT/正电子发射计算机断层显像(PET)检查、基因测定以及其他特殊检查等。

表 1 HFA-PEFF 评分

	功能	形态	生物标志物(窦性心律)	生物标志物(房颤)
主要标准	1. 室间隔侧 $e' < 7$ cm/s (年龄 $\geq 75$ 岁则为 $< 5$ cm/s)	1. LAVI $> 34$ mL/m <sup>2</sup> (房颤时则为 $> 40$ mL/m <sup>2</sup> )	1. NT-proBNP $> 220$ pg/mL	1. NT-proBNP $> 660$ pg/mL
	2. 或游离壁侧 $e' < 10$ cm/s (年龄 $\geq 75$ 岁则为 $< 7$ cm/s)	2. 或 LVMI $\geq 149/122$ g/m <sup>2</sup> (男/女)伴 RWT $> 0.42$	2. 或 BNP $> 80$ pg/mL	2. 或 BNP $> 240$ pg/mL
	3. 或平均 $E/e' \geq 15$ , 或三尖瓣反流速度 $> 2.8$ m/s (肺动脉收缩压 $> 35$ mm Hg)			
次要标准	1. 平均 $E/e'$ : 9 ~ 14	1. LAVI: 29 ~ 34 mL/m <sup>2</sup> (房颤时则为 34 ~ 40 mL/m <sup>2</sup> )	1. NT-proBNP 125 ~ 220 pg/mL	1. NT-proBNP 365 ~ 660 pg/mL
	2. 或 GLS $< 16\%$	2. 或 LVMI $\geq 115/95$ g/m <sup>2</sup> (男/女)	2. 或 BNP 35 ~ 80 pg/mL	2. 或 BNP 105 ~ 240 pg/mL
		3. 或 RWT $> 0.42$		
		4. 或左室壁厚度 $\geq 12$ mm		

注: HFA-PEFF 评分 $\geq 5$ 分: 诊断 HFpEF; 2~4 分: 舒张负荷试验或有创血流动力学检查;  $\leq 1$ 分, HFpEF 可能性极低。LAVI: 左房容量指数; LVMI: 左室质量指数; RWT: 左室相对厚度。

共识指出: 大多数 HFpEF 都与常见的危险因素和合并症有关, 但诊断过程中也应考虑特定潜在病因的可能性(表 2), 明确病因旨在将 HFpEF 的治疗向靶向治疗领域进一步推进。以下情况需考虑 HFpEF 特殊的潜在病因: 年轻患者、心肌病/心衰家族史、无或仅有少数经典心衰危险因素或合并症、不典型的左心室肥厚 ( $> 13$  mm)、局限性室壁运动异常、特殊的心脏彩色超声表现(如淀粉样变)、有意义的室性心律失常、严重的右心扩张、CMR 提示的有意义瘢痕组织等。共识推荐为明确病因可采用的针对性检查包括: CMR

(缺血性心脏病、心肌病、贮积性疾病、心肌炎、结节病、血色病), 心肌或非心脏活组织活检(如贮积性疾病和心肌炎), 基因检测(如 hATTR 淀粉样变性、肥厚型心肌病、限制型心肌病), 尿检查 Bence-Jones 蛋白 + 免疫固定电泳(AL 淀粉样变性), <sup>99m</sup>Tc-DPD 闪烁扫描(转甲状腺素蛋白淀粉样变性), 嗜酸性粒细胞增多症 + 白介素-2 受体 + 血管紧张素酶(结节病), 血清铁蛋白 + 基因检测(血色病), 白细胞中  $\alpha$ -半乳糖苷酶活性(Fabry 病), 嗜酸性粒细胞增多症(Löffler 心内膜炎), 心尖保留的 GLS(淀粉样变性), 18F-氟脱氧葡萄糖

PET + PET/CT(心脏结节病、淀粉样变性)以及 CT( 缩窄性心包炎、瓣膜病)等。

表 2 HFpEF 可能的病因

心肌异常		
缺血性		心肌梗死后心肌缺血、瘢痕、心肌钝抑、心外膜冠状动脉疾病、微血管和内皮功能障碍
中毒性	娱乐药物滥用	酒精、可卡因和合成代谢性类固醇
	重金属	铁、铅、镉、钴和铜( Wilson 病)
	药物	氯喹、麦角胺、细胞抑制剂(如蒽环类药物)和免疫调节药物(如干扰素、单克隆抗体如曲妥珠单抗、西妥昔单抗)
	放射线	平均心脏放射剂量 >3 Gy
免疫及炎症性	感染性	嗜心脏病毒、HIV、肝炎病毒、蠕虫、寄生虫(如 Chagas 病)
	非感染性	淋巴细胞性心肌炎、自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、结缔组织疾病如硬皮病、雷诺病、系统性红斑狼疮、皮炎炎/多发性肌炎、超敏反应性/嗜酸性粒细胞性心肌炎)
浸润性	恶性肿瘤相关	直接浸润和转移
	非恶性肿瘤相关	淀粉样变、结节病、原发/继发性血色病、贮积性疾病(如 Fabry 病、Danon 病、Pompe 病、PRKAG2 缺乏症和 Gaucher 病)
代谢性	激素相关	甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、肢端肥大症、生长激素缺乏症、Cushing 病、Conn 病、Addison 病、嗜铬细胞瘤、妊娠和围产期相关疾病
	营养相关	维生素 B <sub>1</sub> 缺乏、L-肉毒碱、硒、(功能性)铁缺乏营养不良(如艾滋病、感染、神经性厌食症)
遗传性		肥厚型心肌病、限制型心肌病、肥厚型心肌致密化不全、早期的肌营养不良症( Duchenne/Bec-ker 病)。
心内膜心肌		嗜酸细胞增多综合征( Löffler 心内膜炎)、心内膜纤维化、心内膜弹力纤维增生症、类癌、心内膜钙化( Paget 病)
心脏负荷异常		
高血压		原发性/继发性高血压
瓣膜和结构缺损	获得性	心脏瓣膜病
	先天性	间隔缺损
心包异常		限制性心包炎、心包积液
心内膜心肌异常		嗜酸细胞增多综合征( Löffler 心内膜炎)、心内膜纤维化、心内膜弹力纤维增生症、类癌、心内膜钙化( Paget 病)
高输出状态		严重贫血、败血症、甲状腺功能亢进症、动静脉瘘、妊娠
容量负荷过重		肾衰竭和体液潴留
心律失常		房性/室性心律失常、起搏、传导障碍

2019 年 ESC-HFA 的共识特别强调 CMR 在寻找 HFpEF 病因中的作用。CMR 可准确地测量左心房、左心室体积和质量,以及心肌瘢痕,由心外膜冠状动脉疾病或微血管功能障碍引起的心肌缺血,通过负荷灌注成像可发现弥漫性心内膜下缺损,使用延迟钆增强扫描或 T1 mapping 量化弥漫性或局限性心肌水肿( T2 成像)和浸润或纤维化等。

心脏缺血性改变(小的心肌梗死灶)的 CMR 表现为典型的心内膜下或冠状动脉分布区的瘢痕模式,炎症性改变(心肌炎、肉瘤)表现为以斑片、肌壁间、心外膜增强的瘢痕模式和水肿,常有心包炎的表现, T1、T2 和细胞外容积分数增加。肥厚型心肌病表现为典型的瘢痕和 T1 增加,其左室质量和局部室壁厚度均可精确测量。心肌致密化不全则表现为非致密和致密心肌厚度比值增加( >2.2 : 1,除外心尖)和致密层厚

度下降。心肌淀粉样变的典型特征则为造影剂动力学异常,心肌中钆聚集、T1、细胞外容积分数增加。而嗜酸细胞增多综合征表现为典型的心内膜下非冠心病瘢痕模式,血色素沉着症则表现为 T2 下降。心内膜心肌纤维化、药物/辐射诱导的肌营养不良症则表现为典型的瘢痕模式, T1 和细胞外容积分数增加, Fabry 病则为 T1 下降。微血管病则表现为可诱导的环形心内膜下缺血。

### 3 局限性和未来的方向

2019 年 ESC-HFA 共识同时指出, HFpEF 是一个多种因素、病因和病理生理表型的临床综合征,推荐以诊断流程的形式限定其为一个单一临床诊断存在一定局限性。该诊断流程也需要将来的研究进一步做必要的修正。同时,心衰的阶段和严重程度会影响

(下转第 1211 页)

- (STONE) [J]. *J Hypertens*, 1996, 14(10): 1237-1245.
- [7] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure Control [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.
- [8] Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2009-2020.
- [9] 陈源源. 钙通道阻滞剂在降压治疗中的应用 [J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(6): 662-665.
- [10] Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses [J]. *BMJ*, 2016, 352: i717.
- [11] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10-should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(5): 922-944.
- [12] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2015, 313(6): 603-615.
- [13] 孙刚, 黄冠华. 高血压合并心力衰竭的治疗策略 [J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(2): 201-203.
- [14] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(24): 2673-2682.
- [15] Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature [J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(11): 1032-1040.
- [16] Zheng Y, Cai GY, Chen XM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the non-dialysis chronic kidney disease patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(12): 2276-2280.
- [17] He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. *BMJ*, 2013, 4: f1325.
- [18] Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U. S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 233-242.
- [19] Weiss JW, Peters D, Yang X, et al. Systolic BP and mortality in older adults with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1553-1559.

收稿日期: 2019-10-10

## (上接第 1195 页)

HFA-PEFF 评分纳入的一些指标。目前心衰的诊断仍基于左室射血分数,而正常的射血分数对于 HFpEF 的诊断并无特殊的帮助。虽然共识推荐了运动试验,但目前缺乏统一的试验检查方案,而患者病情也会影响到血流动力学检查结果的准确性。共识推荐将来的 HFpEF 研究应考虑收集分析 HFA-PEFF 评分中涉及的相关参数。鉴于 HFpEF 与房颤在症状体征、彩色超声和 BNP 等各方面均有重叠,本次共识更新中特意区分了窦性心律与房颤时相关指标的界值,这些都需进一步的研究验证其适用性外延。同时最佳反映左室充盈压和平均肺动脉楔压的指标也尚存争议。新兴的机器学习技术结合现代影像学检查可能有利于 HFpEF 的诊断。同时,分子表型的出现可更好地识别不同的 HFpEF 表型并可能有助于靶向治疗的研发。

## 4 共识的意义

ESC-HFA 2019 年更新的 HFpEF 诊断共识的重要意义在于:它为病因繁多、病理生理机制复杂且差异巨大的 HFpEF 的临床诊断提供了一个临床可操作的

方法,有利于规范 HFpEF 的诊断,提高对其的识别并促进推动 HFpEF 的进一步治疗。因而此次时隔 12 年后 HFpEF 诊断共识的更新,也值得中国广大临床医师诊断 HFpEF 时充分借鉴参考。

## 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 Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [3] van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(3): 242-252.
- [4] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm; a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(40): 3297-3317.

收稿日期: 2019-10-29