

老年射血分数保留的心功能不全研究进展

李慧¹ 综述 齐国先^{1,2} 审校

(1. 中国医科大学研究生院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 中国医科大学附属第一医院老年心血管内科, 辽宁 沈阳 110001)

【摘要】射血分数保留的心功能不全发病率呈逐年上升趋势, 约占全部心力衰竭患者的一半, 病死率与射血分数减少的心功能不全相当, 严重威胁老年人生活质量。近些年射血分数保留的心功能不全已经成为一个研究重点。现通过近年对射血分数保留的心功能不全的最新研究, 从其定义、发病机制及诊断治疗等方面对老年人射血分数保留的心功能不全做一综述。

【关键词】心力衰竭; 射血分数; 老年

【中图分类号】R541.6; R592

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.007

Research Progress of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Elderly People

LI Hui¹, QI Guoxian^{1,2}

(1. China Medical University Graduate School, Shenyang 110001, Liaoning, China; 2. Department of Elderly Cardiology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China)

【Abstract】The prevalence of heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) is gradually increasing. Currently patients with HFPEF are an estimated half of the total number of patients seen with heart failure. As such HFPEF is serious threat to the living quality of the elderly and has presently become a research focus. This article aim to provide a comprehensive review of recent research and introduce the definition, pathogenesis, diagnosis and treatment of HFPEF.

【Key words】Heart failure; Ejection fraction; Old people

根据左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 可将心功能不全分为射血分数减少的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection, HFREF) 和射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fractions, HFPEF)^[1]。HFPEF 即通常所称的舒张性心力衰竭, 指具有心力衰竭的症状和体征、LVEF 相对正常, 并且舒张功能异常的一组临床综合征。大量证据表明 HFPEF 是一组独立的疾病, 而非 HFREF 疾病进程的一部分, HFPEF 和 HFREF 之间左室重构存在根本的差异, 其差异可延伸到组织和细胞水平^[2]。

1 流行病学

心力衰竭是重要的公共卫生问题, 在美国有超过 580 万的患者, 全球有超过 2 300 万患者^[3]。典型心

力衰竭中有 50% 为 HFPEF, 随着年龄的增加, HFPEF 发生率也相应增加^[4], 同时 HFPEF 的患病率也以每年 1% 的惊人速度上升^[5], 收缩性心功能不全和舒张性心功能不全各占心力衰竭的一半^[6], HFPEF 的结局和预后与射血分数下降的心功能不全患者类似^[7], 在过去的 20 年里 HFPEF 的研究并没有明显进展^[8]。

2 危险因素

HFPEF 患者中, 大多数都是有高血压病史的老年女性^[9], 肥胖、冠心病、糖尿病、心房颤动、高脂血症也是其高危因素^[10]。研究显示在年龄 > 65 岁的高血压、2 型糖尿病和慢性阻塞性肺疾病患者中, HFPEF 患病率分别为 60% ~ 89%、83% 和 50%^[11]。

3 发病机制

主要为主动舒张功能障碍和心室肌的顺应性减

作者简介: 李慧 (1990—), 在读硕士, 主要从事老年心血管疾病研究。Email: lihuiyx2009@163.com

通信作者: 齐国先 (1955—), 主任医师, 博士生导师, 博士, 主要从事心血管方面疾病研究。Email: qigx2002@medmail.com.cn

退及充盈障碍,其原因是钙离子不能及时的被肌质网摄取及泵出胞外,因为这两种过程均为耗能过程,所以当能量供应不足时,主动舒张功能即受影响^[12]。近期研究较热的内皮功能紊乱、微循环的舒张功能障碍在 HFPEF 的发病机制中也得到越来越多证据^[13]。心室肌肥厚如高血压时出现心室肌的顺应性减退及充盈障碍,影响心室的充盈压,当左室舒张末压过高时,肺循环出现高压和淤血,此时收缩功能尚可保持较好,射血分数正常。同时,横桥解离延缓或不全、细胞骨架异常、细胞外基质异常等分子学机制也会导致心室肌松弛能力受限、心肌顺应性降低,导致舒张功能不全。

4 诊断

HFPEF 的诊断较为困难,往往被患者和医生忽视,在出现明显症状时,已合并有 HFREF^[14]。目前较公认的诊断要点有三条:(1)有心力衰竭的症状或体征;(2)有 LVEF 保留或正常的证据;(3)有左室舒张功能不全的多普勒超声或心脏导管术证据^[1]。此外应排除心脏瓣膜病、心包疾病、肥厚型心肌病、限制型(浸润性)心肌病等。

4.1 HEPEF 的症状和体征

HFPEF 的症状与 HFREF 的症状相似。持续左室舒张功能障碍,使左室负荷过度,继而肺毛细血管压力升高,导致肺淤血、肺水肿发生,故毛细血管压力升高而左室舒张末容量不增加。主要临床表现为气短、呼吸困难,以夜间阵发性呼吸困难为主要临床表现,并有肺部湿性啰音及舒张期奔马律等左心功能不全征象。仅以临床表现与体征很难与 HFREF 鉴别^[15]。

4.2 LVEF 保留或正常的证据

射血分数保留的心功能不全的 LVEF 标准尚未统一。在 2014 年中国心力衰竭防治指南中提出,LVEF 在 41%~49% 被称为临界 HFPEF,其人群特征、治疗及预后均与 HFREF 类似,这提示将 LVEF > 50% 作为临界诊断标准可能更好。此外,有的患者既往出现过 LVEF ≤ 40%,其临床预后与 LVEF 持续性保留的患者可能也不同^[16]。

4.3 有左室舒张功能不全的多普勒超声或心脏导管术证据

4.3.1 超声心动图与二维超声参数

超声心动图参数诊断左心室舒张功能不全准确性不够,重复性较差,应结合所有相关的二维超声参数和多普勒参数,综合评估心脏结构和功能,常用于评价舒张功能的超声指标有下列几项:(1)左心室等容舒张时间:反映左心室等容舒张期功能,正常值(74 ± 26) ms,左心室心肌松弛性下降时该值延长。(2)二尖瓣

血流频谱 E 峰和 A 峰速度:分别反映舒张早期充盈速率和心房收缩的充盈速率,左心室心肌松弛迟缓时,E 峰速度减慢,A 峰速度增快;长期充盈异常时左心房压力升高,E 峰速度反而增快,A 峰速度减慢。E 峰速度正常值为(0.79 ± 0.26) s, A 峰速度正常值为(0.40 ± 0.22) s。E 峰和 A 峰的速度受许多生理因素的影响,检查时需考虑在内。(3)二尖瓣血流频谱的 E/A:反映早期充盈和晚期(心房)充盈的相对比值,正常时 1 < E/A < 2,轻度左室充盈障碍时 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 E/A 比值可正常,称为“假性正常化”。(4)舒张早期血流减速时间:指 E 峰减速时间,正常值为(184 ± 24) ms,左心室心肌松弛性降低时舒张早期血流减速时间延长。(5)二尖瓣环舒张期速度(e'):反映左心室心肌松弛性,且相对不受负荷的影响;E/e'是近年来发展起来的评价舒张功能的新指标,不受左心室前后负荷的影响;E/e' > 15 时左室充盈压增高,当 < 8 时充盈压降低,因此 E/e' > 15 被认为是 HFPEF 的有力证据,E/e' < 8 诊断 HFPEF 证据不足,若 8 < E/e' < 15,则属于 HFPEF 的可疑患者,确诊还需进一步检查^[17]。

4.3.2 心脏导管术

通过微型液体测压计和心腔造影测量左室压力和容积,是评价左室舒张功能最直接、最可靠的金标准,常用指标有最大左室压力下降速度、等容舒张时间、舒张时间常数,指标可靠;但具有有创性,费用高,不能广泛应用。

4.3.3 放射性核素心血池显像

放射性核素心血池显像是无创性检测左室功能较为可靠的方法之一,应用核素心血池显像测定心室快速充盈时间、等容舒张时间、快速充盈占整个舒张期的时间比例等指标来判断左室舒张功能;但此检查不能评价左房和左室压力阶差,不能同时判定心肌舒张和充盈期左室压力和容量的变化,检查费用昂贵,限制了其在临床上的应用。

4.3.4 实验室检查

利钠肽是心力衰竭患者诊断、管理、临床事件风险评估中的重要指标,临床上常用血清脑钠肽(BNP)和氨基末端脑钠肽前体。随着患者年龄的增大,此项指标诊断价值越大。相关研究表明,HFPEF 患者的 BNP 水平随着心功能分级(NYHA I ~ II)的增加而升高^[18]。与 HFREF 相对比,HFPEF 患者的 BNP 水平较低,一般在 400 ~ 500 pg/mL,在病情较重的 HFPEF

患者中也可见 $\text{BNP} > 1\,000\text{ pg/mL}$ ^[19]。同型半胱氨酸、血清胱抑素 C 等相关指标与 HFPEF 的相关性研究也在进行中;但缺少病理生理及循证医学的相关证据。

5 治疗

EHPEF 的治疗目前尚无确凿的循证医学证据,主要针对以下几项治疗:(1)积极控制血压;(2)利用利尿剂减轻患者负荷;(3)控制和治疗基础疾病和并发症^[20]。

5.1 药物治疗

老年患者常多种疾病并存,应特别注意药物的药效动力学、药物之间的相互作用及药物疾病相互作用。

5.1.1 利尿剂

利尿剂通过抑制肾小管特定部位对水和钠的重吸收,消除心力衰竭时的水钠潴留,减轻患者气短和水肿的症状,合理使用利尿剂是其他药物取得成功的关键因素之一^[15]。老年人对利尿药的反应个体差异极大,对药物的敏感性和耐受性均降低,故常联合使用利尿药增强药效,用药时既要改善心力衰竭症状,又要预防低血压、高尿酸、电解质紊乱等不良反应。主张从小剂量开始使用利尿药,并短期使用,以免前负荷过度降低而至低血压;但是,目前为止关于利尿剂对 HFPEF 的远期预后数据有限^[21]。

5.1.2 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂

在 HFPEF 中该类药物是公认的治疗基石和首选药物;但国内外众多的大型临床研究均未能证实该类药物可改善 HFPEF 患者的预后及降低病死率。CHARM 研究(坎地沙坦)、PEP-CHF 研究(培哚普利)^[22]、I-preserve 研究(厄贝沙坦)^[23]、PARAMOUNT 研究[缬沙坦和脑啡肽抑制剂的复合药(LCZ696)]、OPTIMIZE-HF 研究等大型临床研究结果均显示血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)未能显著降低因心力衰竭死亡或因心力衰竭住院率。对于大多数患者来说有应用 ACEI 类药物的指征,如同时患有高血压或冠心病^[24]。福辛普利是肝肾双通道,雷米普利、依那普利、卡托普利主要是经肾脏代谢,氯沙坦主要经肝脏代谢,根据老年患者肝、肾功能状态选择适合的药物。

5.1.3 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂是 HFPEF 治疗的基石;但其在 HFPEF 治疗效果一直没有明确^[20], β 受体阻滞剂改善心室舒张功能主要是依赖其减慢心率的作用,可以增加左室舒张期充盈时间,从而增加左室舒张末期容积,并

不是直接改善心肌迟缓功能及顺应性,适用于合并高血压、冠心病、房性或室性心律失常的舒张性心力衰竭患者。2014 年发表的一项关于 β 受体阻滞剂在 EFPEF 应用的循证医学研究结果表明,在 EFPEF 患者中应用 β 受体阻滞剂可以减少患者的全因死亡率;但其因心力衰竭入院率并没有降低^[25]。老年人窦房结功能下降,对 β 受体阻滞剂的负性变传导作用敏感,用药时易发生心率减慢,应加强用药时心率的监测。

5.1.4 醛固酮受体拮抗剂

醛固酮受体拮抗剂可改善心肌弹性,一般和其他利尿剂联合使用,可以缓解因长期应用 ACEI 类药物导致的“醛固酮逃逸”现象。近年,越来越多的临床研究表明在 HEPEF 患者中使用醛固酮受体拮抗剂有益,使指南中提出了在 HFPEF 患者扩大应用醛固酮受体拮抗剂的理念。EMPHASIS-HF 研究(2010 年)提示依普利酮组因心力衰竭住院率、全因住院率、全因死亡率均较对照组减少;Aldo-DHF 研究(2012 年)证明螺内酯可以改善 HFPEF 患者的舒张功能;但并没有影响患者的最大运动耐量、缓解症状或使生命质量提高。TOPCAT 研究(2013 年)对以往的理论提出挑战,研究结果显示具体到主要终点事件的组成方面,螺内酯组仅在“因心力衰竭入院”这一项上低于安慰剂组,而螺内酯患者全因死亡及其他因素入院比例并未明显降低^[26-27]。

5.1.5 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂改善心肌迟缓增加舒张期充盈,降低钙超载,减少心脏后负荷,地尔硫革还能减慢心率、改善充盈。对于 HEPEF 非二氢吡啶类钙通道阻滞剂的作用目前为止还是未知的。已发表这个领域的研究大多关注的是维拉帕米对左室舒张功能的改善和临床症状的缓解^[20]。

5.1.6 强心及扩血管药物

不推荐使用地高辛等正性肌力药及血管扩张药^[20]。

5.1.7 心理和精神治疗

老年患者常存在压抑、焦虑和孤独等影响预后的因素,必要时可考虑酌情应用抗抑郁药物。

5.2 非药物治疗

5.2.1 规律运动训练

运动功能训练对稳固的心力衰竭治疗有利^[1,15],规律的运动对 HFPEF 患者的运动耐量和生活质量有改善,同时可以逆转左室重构和改善心脏舒张功能^[28]。

5.2.2 血运重建治疗

由于心肌缺血可以损害心室的舒张功能,冠心病

患者如有症状或确实存在心肌缺血,应做冠状动脉血运重建术^[15]。

对于同时合并有 HFREF 的患者,应以治疗后者为主。应积极控制和治疗其他基础疾病和合并症^[28],如控制好血压^[29]、血糖。

6 结论

近来的研究提示 HFPEF 和 HFREF 患者 5 年生存率差异无统计学意义,其死亡风险略低于 HFREF 组,5 年生存率明显低于年龄和性别组成相似的普通人群^[30],成为严重的社会负担,HEPEF 的准确诊断和最佳药物治疗仍具有挑战性,需要有价值的临床研究来论证^[31]。

【参考文献】

- [1] Yancy CW, 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.
- [2] 梁峰,胡大一,方全,等.左室射血分数保留的心力衰竭[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(5):706-709.
- [3] Véronique LR. Epidemiology of heart failure[J]. *Circ Res*, 2013, 113(6):646-659.
- [4] Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). 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.
- [5] Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11(4):329-337.
- [6] Kallikazaros IE. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55:265-266.
- [7] Roger VL. Epidemiology of heart failure[J]. *Circ Res*, 2013, 113(6):646-659.
- [8] Evelien ES, Aron WH, 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.
- [9] Palmiero P, Zito A, Maiello M, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension: methodological considerations and clinical implications[J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(3):137-144.
- [10] Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(19):1424-1431.
- [11] Ruijter D, Pasterkamp G, Rutten FH, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in women: the Dutch Queen of Hearts program[J]. *Neth Heart J*, 2015, 23(2):89-93.
- [12] Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(6):670-679.
- [13] Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2015, 131(6):550-559.
- [14] Muhammad AH, Mutha V, Rudd N, et al. Heart failure with preserved ejection

- fraction-unwinding the diagnosis mystique[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2014, 4(3):100-113.
- [15] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Journal of Cardiology editorial board. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure in China (2014)[J]. *Chin J Cardiol*, 2014, 42(2):98-122.
- [16] Sakata Y, Ohtani T, Takeda Y, et al. Left ventricular stiffening as therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ J*, 2013, 77(4):886-892.
- [17] Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD, et al. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(9):1071-1093.
- [18] Collerton J, Kingston A, Yousaf F, et al. Utility of NT-proBNP as a rule-out test for left ventricular dysfunction in very old people with limiting dyspnoea: the Newcastle 85+ Study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:128-140.
- [19] Tate S, Griema A, Durbin-Johnson B, et al. Marked elevation of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(4):255-261.
- [20] Muhammad AH, Wong C, Mutha V, et al. Therapeutic interventions for heart failure with preserved ejection fraction: a summary of current evidence[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(2):67-76.
- [21] Li Jia, Becher PM, Blankenberg S, et al. Current treatment of heart failure with preserved ejection fraction: should we add life to the remaining years or add years to the remaining life? [J]. *Cardiol Res Pract*, 2013, 2013:130724.
- [22] Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19):2338-2345.
- [23] Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9):925-935.
- [24] Owens AT, Brozena SC, Jessup M. New management strategies in heart failure[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3):480-495.
- [25] Liu F, Chen Y, Feng XG, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90555.
- [26] Elguindy AM. TOPCAT Misses its primary endpoint: should spironolactone be abandoned in HFpEF? [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013, 42(10):357-360.
- [27] Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2):184-192.
- [28] Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(7):584-592.
- [29] Jackson CE, Castagno D, Maggioni A, et al. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(18):1106-1114.
- [30] Vaduganathan M, Fonarow GC. Epidemiology of hospitalized heart failure: differences and similarities between patients with reduced versus preserved ejection fraction[J]. *Heart Fail Clin*, 2013, 9(3):271-276.
- [31] Becher PM, Fluschnik N, Blankenberg S, et al. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: "Why did recent clinical trials fail?" [J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(9):544-554.

收稿日期:2016-01-26 修回日期:2016-03-05