

射血分数保留性心力衰竭的诊断的研究进展

刘春秋^{1,2} 熊双^{1,2} 刘剑刚¹ 董国菊¹

(1. 中国中医科学院西苑医院 国家中医临床心血管病医学研究中心, 北京 100091; 2. 中国中医科学院研究生院, 北京 100700)

【摘要】 射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)是一种机制复杂和临床表现多样的心力衰竭,目前,其患者人数约占全部心力衰竭的一半,是常见的心力衰竭类型之一。由于 HFpEF 患者临床表现具有高度异质性,以及常被用来诊断心力衰竭的指标和检查(如脑钠肽和超声心动图)被发现并不具备诊断 HFpEF 的特异性,这使得很多 HFpEF 患者漏诊和误诊,从而延误了 HFpEF 患者的及时治疗。为了能明确 HFpEF 的诊断,近些年出现了 HFA-PEFF 和 H₂FPEF 两种诊断评分系统。但由于对 HFpEF 机制认识的不足,缺乏特异性指标以及相关检查技术要求较高等原因导致 HFpEF 的诊断标准尚未统一。现从 HFpEF 的诊断要点、相关的评分系统以及研究进展等方面对 HFpEF 的研究进行综述。

【关键词】 射血分数保留性心力衰竭;射血分数;诊断

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.005

Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

LIU Chunqiu^{1,2}, XIONG Shuang^{1,2}, LIU Jiangang¹, DONG Guojun¹

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Center for Clinical Cardiovascular Disease of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China; 2. Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

【Abstract】 Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a kind of heart failure with complex mechanism and various clinical phenotypes. At present, the number of patients accounts for about half of all heart failure, which is one of the common types of heart failure. Because the clinical manifestations of HFpEF patients are highly heterogeneous, and the indexes and examinations (such as brain natriuretic peptide and echocardiography) often used to diagnose heart failure are found to be not specific for diagnosing HFpEF, many HFpEF patients are missed and misdiagnosed, thus delaying the treatment of HFpEF patients. In recent years, two diagnostic scoring systems, HFA-PEFF and H₂FPEF, have appeared in order to clarify the diagnosis of HFpEF. However, due to the lack of understanding of the mechanism of HFpEF, the lack of specific indicators and the high requirements of related examination techniques, the diagnostic criteria of HFpEF have not been unified. This paper reviews the diagnostic points, related scoring systems and research progress of HFpEF.

【Key words】 Heart failure with preserved ejection fraction; Ejection fraction; Diagnosis

射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF),是因心肌肥厚或心肌纤维化等原因使心肌主动松弛功能障碍,心室壁僵硬增加,进而导致充盈压升高和心室舒张功能减退,同时可能存在收缩功能障碍为主要机制的一种复杂的临床综合征,其特点之一是患有此类心力衰竭(心衰)的患者其射血分数是正常的(左室射血分数>50%),但这并不意味着患者的心脏收缩功能没有被损害,因此, HFpEF 这个名称被认为是更加适合的^[1]。

据流行病学调查数据显示,目前欧洲≥60岁的人

群中有 4.9% 的人患有 HFpEF,且在心衰的住院人群中超过一半^[1];美国大约有 650 万成年人患有心脏,预计到 2030 年,这一数字将增加 46%,这些患者中约有一半为 HFpEF^[2];中国的 HFpEF 患者人数也在随着老龄化的加重而逐年增长,逐渐成为最常见的心衰类型之一^[3]。因此,早期识别和诊断 HFpEF 显得尤为重要。

1 HFpEF 的诊断要点

1.1 症状和体征

HFpEF 患者最常见的症状是呼吸困难。一项研

究结果显示,纳入的 138 例 HFpEF 患者中有 134 例 (94.2%) 患者具有至少一项肺功能异常,考虑与心衰初期以心肌肥厚作为代偿机制,使心肌收缩力增强以克服后负荷有关,当心室舒张压过高时会出现肺循环瘀血,由此影响肺功能而出现气促和夜间阵发性呼吸困难等肺部受损表现^[4]。此外,常见的症状和体征还有踝部水肿、心慌、乏力、颈静脉压升高和肝颈静脉反流征阳性等,然而它们都不具备特异性,所以 2016 年欧洲心脏病协会仅将其列为考虑诊断 HFpEF 的要求之一^[1]。

1.2 实验室检查

1.2.1 脑钠肽

脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 主要由心肌细胞合成,心衰患者的心室壁牵张刺激和心室壁压力使脑钠肽前体在蛋白酶作用下裂解为等量的 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 和 BNP^[5]。BNP 和 NT-proBNP 在心衰中的诊断价值已得到多项研究的证实,并在 HFpEF 相关欧洲专家共识中得到明确的推荐,但仍有 20% 的患者其测量结果低于指南的诊断阈值^[5-7]。这主要是因为影响 BNP 的因素有很多,其中心房颤动、年龄和肾衰竭对其妨碍的作用最大,且肥胖患者的 NT-proBNP 会有所降低,而这些人群却是 HFpEF 的高危人群,因而难以判断^[7-8]。所以,目前认为可将 BNP 作为诊断 HFpEF 的参考指标之一,但不能确诊^[1,3]。

1.2.2 半乳糖素-3

半乳糖素-3 (Gal-3) 是由结合 β -半乳糖苷的动物凝集素组成的一种可溶性结合蛋白,已发现其在巨噬细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞中都有表达,进而参与炎症反应、纤维化和调节免疫应答。研究发现 Gal-3 参与炎症反应和纤维化^[9],是心脏重构的重要参与者,通过促进 I 型胶原蛋白的合成,Gal-3 使其相互交联构成胶原蛋白引起心肌纤维化,并最终导致左室功能不全。而心肌纤维化和心肌重构都是心衰发生和发展的病理基础,所以理论上 Gal-3 可作为心衰诊断和预后评估的标志物。有研究认为 Gal-3 联合 NT-proBNP 将更有助于 HFpEF 的诊断^[10]。

1.2.3 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 (soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2) 是白介素 (interleukin, IL)-1 受体家族成员生长刺激表达基因 2 蛋白的一个亚型,IL-33/sST2 通路被认为是一种重要的新型心脏保护系统,因它能阻止心肌纤维化和心肌肥厚的进展,并最终发挥恢复心室功能的作用,sST2 可通过抑制 IL-33/sST2 信号通路影响心脏功能,加速

心室重塑,进而影响心衰的进展^[11]。所以理论上,观察 sST2 的变化对诊断心衰有益,多项研究也证实了 sST2 与心脏功能的密切关系,随着心衰严重程度的恶化而升高,并且与射血分数降低性心衰相比,sST2 对 HFpEF 的预后更有价值,或许会成为预测 HFpEF 的良好指标^[12-13]。

1.2.4 超敏 C 反应蛋白和正五聚蛋白 3

研究^[14]表明心衰存在炎症反应,作为急性时相反应蛋白的 C 反应蛋白和正五聚蛋白 (PTX) 3,同属于 PTX 家族,二者在全身和局部炎症中发挥不同但在某种程度上是重叠的作用;C 反应蛋白可与多种配体结合,被 C1q 受体识别后可激活补体活化的经典途径,活化的补体进一步发挥免疫炎症反应的作用。为了方便检测低浓度 C 反应蛋白,更加灵敏的超敏 C 反应蛋白被广泛应用,研究证实超敏 C 反应蛋白与 HFpEF 的预后相关,并与左室射血分数似乎存在联系^[15]。PTX3 也对补体活性有调节作用,并能招募炎症细胞,进而促进炎症反应^[16]。随后的研究发现 PTX3 与左室舒张功能密切相关,可预测 HFpEF 患者的全因死亡率和心血管病死亡率等,甚至在预测不良结局方面优于 BNP,由此推测 PTX3 或许可用于评估 HFpEF 的诊断或危险分层^[14,17]。

1.2.5 生长分化因子-15

生长分化因子-15 (GDF-15) 是转化生长因子- β 超家族的一个成员,该家族被鉴定为巨噬细胞抑制因子,能参与炎症反应^[18]。GDF-15 在心衰的心肌细胞中表达强烈,GDF-15 过表达可降低磷酸 RelA p65、促炎症和促凋亡基因的表达,研究表明 GDF-15 可通过拮抗肥厚反应和心室功能丧失,进而逆转心肌肥厚,限制心肌组织损伤和凋亡,最重要的是它可用来鉴别 HFpEF 患者和非心衰患者,但似乎不能区分 HFpEF 和射血分数降低性心衰^[19-20]。

1.2.6 其他

其他的指标,如心肌肌钙蛋白 I^[21]、血浆硫酸吲哚酚^[22]和白细胞计数^[23]等被发现可能与心衰相关,但由于部分研究结果与上述结果矛盾,以及这些指标的变化也可在其他心血管疾病甚至非心血管疾病中出现等原因,目前尚未将这些指标纳入指南,对 HFpEF 的诊断价值也不确定。

1.3 超声心动图

超声心动图可根据射血分数、心室收缩功能和舒张功能等方面的变化对患者进行评估。在指南中,超声心动图依然是必不可少的一项检查,但其对于 HFpEF 的诊断价值有限^[24],这是因为受到多方面因素的限制:(1)射血分数不能完全评估心室的收缩功能,

在 HFpEF 中,纵向功能受损可能先于整体射血分数的下降^[25]; (2) 研究发现 HFpEF 的左房大小也可能是正常的^[26]; (3) 早期的 HFpEF 患者可能并无左室充盈压的变化,或仅在运动时变化^[27]。近年的研究发现斑点追踪超声心动图使用的心房纵向应变具有最高的预测准确性、敏感性(73%)和特异性(70%),或许能成为诊断 HFpEF 的重要工具^[28]。

2 HFpEF 的诊断方法

2.1 H₂FPEF 评分系统

由于单一的证据无法确诊 HFpEF,所以 2018 年 Reddy 等^[29]提出了 H₂FPEF 评分系统。该评分系统主要根据体重、高血压、心房颤动、肺动脉高压、年龄和充盈压六项临床变量进行评分。高分(6~9 分)的预测敏感性和特异性分别为 60%和 90%,日本的一项前瞻性队列研究认为,H₂FPEF 评分是未来心衰相关事件的独立预测因子,H₂FPEF 评分高的患者发生心衰相关事件的概率显著增加($P<0.001$)^[30]。其他研究也证实该评分对住院率和死亡率都具有显著的预测价值^[31]。为进一步提高 H₂FPEF 评分的准确性,Segan 等^[32]提出尝试结合左房压力评价来进行 HFpEF 的非侵入性诊断。虽然 H₂FPEF 已得到大部分研究的认可,但尚未广泛应用,且有待改进。H₂FPEF 评分系统见表 1。

表 1 H₂FPEF 评分系统

步骤	临床变化	价值
H ₂	体重	体质量指数 $>30\text{ kg/m}^2$
	高血压	≥ 2 种降压药物
F	心房颤动	阵发性或持续性
P	肺动脉高压	多普勒超声心动图测量的肺动脉收缩压 $>35\text{ mm Hg}$
E	老年	>60 岁
F	充盈压	多普勒超声心动图测量 $E/e'>9$

注:1 mm Hg=0.133 3 kPa。

2.2 HFA-PEFF 诊断评分系统

2019 年欧洲心衰协会推荐了 HFA-PEFF 诊断评分系统^[7],该评分将诊断过程分为四步,是一种循序渐进的诊断方法。首先,根据症状和体征、心电图、血液检查等方面对患者进行初始评估,排除其他疾病后可初步怀疑 HFpEF。第二步进行更加全面的超声心动图检查和 BNP 水平检测,根据二尖瓣环室间隔或侧壁舒张早期峰值流速(e')或二尖瓣舒张早期峰值流速(E)与 e' 的比值(E/e')、左心室质量指数以及 NT-proBNP 水平等进行评分,将所得结果分为三类,其中评分 ≤ 1 分基本可排除 HFpEF 的诊断, ≥ 5 分者提示

可诊断为 HFpEF,2~4 分则不能确定诊断,需进行第三步的功能测试,即通过运动负荷超声心动图或有创血流动力学检查进一步评估。最后一步为病因学诊断,包括心脏磁共振、核素显像检查或基因测定等,以便能确定 HFpEF 的病因,寻找患病的根源。

Barandiarán Aizpurua 等^[33]对 HFA-PEFF 评分的第二步进行了评估,结果发现 HFA-PEFF 高评分(5~6 分)对 HFpEF 的诊断具有较高的特异性(93%)和阳性预测值(98%),该评分的诊断准确率为 0.90(0.84~0.96),充分肯定了 HFA-PEFF 评分对 HFpEF 的诊断价值。HFA-PEFF 诊断评分系统给予了诊断 HFpEF 的新思路,但该诊断系统存在着评分算法复杂和成本较高等明显的缺陷,仍需继续完善^[34]。HFA-PEFF 诊断评分系统具体步骤见表 2。

表 2 HFA-PEFF 诊断评分系统具体步骤

步骤	检查	项目
P(第一步)	初步检查	(1) 心衰症状和体征 (2) 危险因素/共存疾病 (3) 心电图 (4) BNP 水平 (5) 标准超声心动图(至少包括左室射血分数及左室直径) (6) 肌力测试
E(第二步)	诊断检查	(1) 全面的超声心动图 (2) BNP 水平(第一步未测量)
F ₁ (第三步)	进阶检查	(1) 左室舒张压测量:运动负荷超声心动图 (2) 侵入性血流动力学测定
F ₂ (第四步)	病因检查	(1) 心脏磁共振 (2) 活检(心脏或心脏外) (3) 闪烁照相法/计算机断层扫描/正电子发射断层成像 (4) 基因检测 (5) 特殊实验室检测

3 存在的问题和解决方案

目前诊断 HFpEF 已取得了长足的进步,但仍存在缺乏高敏感性的指标,确诊检查技术有创且操作要求较高等问题。诊断评分系统由于涉及的诊断步骤较多,不易被非心内科的医生所掌握,且疑难的患者仍需进行有创检查后才能确诊。期望的诊断方法仍以无创、简便和准确为目标,或许可考虑参考已有的诊断方法(如 H₂FPEF 和 HFA-PEFF),再联合本文中提到的多项实验室指标对 HFpEF 进行诊断;也可通过研究 HFpEF 的机制,寻找 HFpEF 的特异性和敏感性较高的指标以协助诊断;提高超声等检查技术也是一种有益于诊断 HFpEF 的途径。更多诊断 HFpEF 的方法

仍在探索中。

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] Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States; a policy statement from the American Heart Association [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 606-619.
- [3] 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, 等. 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): 10760-10789.
- [4] 陈浩然, 麦妙美, 李格丽, 等. 射血分数保留的心力衰竭患者肺功能异常特征研究 [J]. *中国全科医学*, 2020, 4: 447-452.
- [5] Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction [J]. *Heart*, 2019, 105(15): 1182-1189.
- [6] 范春炜, 陈璟, 车春香, 等. BNP/NT-proBNP 在老年心力衰竭患者心功能评估中的应用价值 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2020, 14(6): 439-443.
- [7] 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 J Heart Fail*, 2020, 22(3): 391-412.
- [8] Vaishnav J, Chasler JE, Lee YJ, et al. Highest obesity category associated with largest decrease in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients hospitalized with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15): e015738.
- [9] Lala RI, Lungeanu D, Darabantiu D, et al. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure [J]. *Herz*, 2018, 43(2): 146-155.
- [10] Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, et al. Evaluation of galectin-3 as a novel diagnostic biomarker in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Lab Physicians*, 2020, 12(2): 126-132.
- [11] Zhao YN, Li H, Zhao C, et al. ST2 silencing aggravates ventricular remodeling and chronic heart failure in rats by mediating the IL-33/ST2 axis [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2020, 14(9): 1201-1212.
- [12] Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2019, 53(1): 21-27.
- [13] Kop'eva KV, Teplyakov AT, Grakova EV, et al. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Kardiologiia*, 2018, S10: 33-43.
- [14] Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, et al. Pentraxin 3 in cardiovascular disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 823.
- [15] Lourenço P, Pereira J, Ribeiro A, et al. C-reactive protein decrease associates with mortality reduction only in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2019, 20(1): 23-29.
- [16] Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 623-639.
- [17] Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e000928.
- [18] Eddy AC, Trask AJ. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 57: 11-18.
- [19] Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction; a systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4): 799-812.
- [20] Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(1): 81-88.
- [22] Imazu M, Fukuda H, Kanzaki H, et al. Plasma indoxyl sulfate levels predict cardiovascular events in patients with mild chronic heart failure [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16528.
- [23] Bajaj NS, Kalra R, Gupta K, et al. Leucocyte count predicts cardiovascular risk in heart failure with preserved ejection fraction: insights from TOPCAT Americas [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(4): 1676-1687.
- [24] Vaidya GN, Abramov D. Echocardiographic evaluation of diastolic function is of limited value in the diagnosis and management of HFpEF [J]. *J Card Fail*, 2018, 24(6): 392-396.
- [25] Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 447-456.
- [26] Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. *Open Heart*, 2017, 4(2): e000630.
- [27] Lundberg A, Johnson J, Hage C, et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(6): 703-715.
- [28] Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, et al. Left atrial reservoir function and outcome in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(11): e007696.
- [29] Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2018, 138(9): 861-870.
- [30] Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, et al. H₂FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(1): 66-75.
- [31] Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH, Jankowska EA, et al. Prognostic utility of H₂FPEF score in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(suppl_1): 1639.
- [32] Segan L, Beale A, Telles F, et al. Inclusion of left atrial strain evaluation with the "H₂FPEF Score" enhances diagnostic accuracy for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(suppl 4): S176.
- [33] Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3): 413-421.
- [34] Stewart Coats AJ. Validating the HFA-PEFF score—or how to define a disease? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3): 428-431.

收稿日期: 2021-01-04