

射血分数保留性心力衰竭:从机制到治疗

聂琼 吴镜

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院老年科,四川 成都 610031)

【摘要】射血分数保留性心力衰竭是一个全球性的重大公共卫生问题。它是一种异质性综合征,由于复杂的病理机制和缺乏单一的诊断标准,其诊断及治疗具有挑战性。目前尚无公认的能改变射血分数保留性心力衰竭临床进程的治疗方法。现阐述射血分数保留性心力衰竭潜在的发病机制及治疗靶点,以期为该病的基础及临床治疗提供研究思路。

【关键词】射血分数保留性心力衰竭;流行病学;发病机制;治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.017

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: from Mechanism to Treatment

NIE Qiong, WU Jing

(Department of Geriatrics, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a major global public health question. It is a heterogeneous syndrome, and its diagnosis and treatment are challenging due to complex pathological mechanisms and lack of a single diagnostic standard. At present, there is no generally recognized treatment method that can change the clinical course of HFpEF. This article aims to describe the potential pathophysiological mechanism and therapeutic targets of HFpEF, in order to provide research ideas for the basic and clinical treatment of the disease.

【Key words】 Heart failure with preserved ejection fraction; Epidemiology; Pathogenesis; Treatment

射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 定义为左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$ 的心力衰竭 (心衰)^[1], 临床表现为一种多样性综合征, 由多种共病和炎症介质引起, 伴心脏异常和心外表现^[2]。随着社会老龄化的到来, HFpEF 的患病率和死亡率逐年上升, 给全世界的卫生系统带来越来越沉重的负担, 故对该病的研究也越来越多。但《2016 ESC 急性与慢性心力衰竭诊断与治疗指南》指出, 迄今为止, HFpEF 仍然是一种“尚无有效治疗方法来降低发病率和死亡率”的心衰, 这可能归因于 HFpEF 复杂的病理生理机制, 以及不同表型对同一治疗的不同反应。尽管存在这些挑战, 但通过不断的研究, 已出现了几个可能的治疗靶点。现回顾基于 HFpEF 潜在的病理生理学机制及其基础上的新药物疗法。

1 流行病学

大型试验和登记结果均显示 HFpEF 患者年龄较大, 以女性为主, 并有多种共病, 如超重/肥胖、高血

压、2 型糖尿病、肾功能不全和睡眠呼吸暂停综合征^[3]。在不同的研究中其患病率为 30%~70%, 这种较大差异主要是由于各阶段指南对 HFpEF 的定义以及纳入研究人群的不同所致。HFpEF 的患病率以每年 1% 的速度增长^[4], 成为了目前最常见的心衰形式, 而 HFpEF 患者的年死亡率为 10%~30%, 其死亡风险随着共病负担的增加而增加。患者死亡的主要原因是心血管疾病, 特别是突发性心脏病, 以及与心衰进展有关的死亡^[5]。

2 HFpEF 的发病机制

HFpEF 的病因复杂, 最初认为 HFpEF 是一种完全由左心室舒张功能异常引起的疾病, 现人们认识到 HFpEF 中存在多种病理学机制, 包括但不限于舒张功能障碍、心肌纤维化、氧化应激和炎症、内皮功能障碍、心脏变时功能不全和心脏储备功能障碍、肺动脉高压、心室-动脉偶联异常等。目前的主流理论认为 HFpEF 与病理性免疫失调和全身炎症有关。包括肥胖、糖尿病、高血压和慢性肾脏病等在内的一些共病

可独立产生炎症级联反应,最终导致各种器官系统的系统性微血管内皮炎症。除了全身炎症和由此产生的纤维化外,心脏代谢功能异常以及心肌细胞钙处理异常可能有助于解释 HFpEF 的发生机制,并为未来的治疗靶点提供希望。

2.1 系统性微血管内皮炎症

衰老和各种共病可能引发慢性全身炎症,如生物谱所示,血浆中生长刺激表达基因 2 蛋白、C 反应蛋白和生长分化因子等促炎性细胞因子在 HFpEF 患者中均升高^[6]。全身炎症通过信号级联影响 HFpEF 患者中的心肌重构和功能障碍,该级联始于冠状动脉微血管内皮功能障碍^[7],它通过巨噬细胞浸润影响左心室舒张功能,导致间质性纤维化;并且通过改变旁分泌信号传导至心肌细胞,内皮炎症降低了一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度,致使 NO 刺激的环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平降低,进而影响了 cGMP 介导的心肌细胞 cGMP 依赖性蛋白激酶(cGMP-dependent protein kinase, PKG)的激活,导致 NO-sGC-cGMP 通路在心血管中的生理作用受影响,表现为该通路在促进心肌平滑肌舒张和抑制心脏重构作用上的减弱,促进了心肌纤维化,最终导致心脏重构和舒张性心衰。

2.2 心外膜脂肪组织

心外膜脂肪组织位于心肌和心包脏层之间,常见于成人心脏的房间沟和室间沟。心外膜脂肪组织具有独特的特性,与邻近的心肌组织有着共用的微循环,从而促进了激素和多能干细胞的转运^[8]。间充质干细胞是一种多能干细胞,可作为心肌损伤和炎症的传感器,并通过抗炎或促炎性激活作出反应^[9],心外膜是间充质干细胞的主要来源。在肥胖症和其他代谢性疾病中,来自心外膜的间充质干细胞可迁移到心室肌并转化为成纤维细胞^[10]。

从心外膜和其他内脏脂肪释放的促炎性脂肪细胞因子可能导致全身炎症状态,全身炎症反过来也会促进心外膜脂肪组织的聚集。因此,当全身性炎症和代谢紊乱引起心外膜脂肪组织聚集时,其分泌的促炎性脂肪细胞因子可通过共享微循环,增加邻近心肌细胞的氧化应激,导致心肌炎症、微血管功能失调和底层心肌纤维化^[11],致使心脏舒张充盈异常。

2.3 心脏代谢功能异常

心肌的能量需求很高,但心肌 ATP 储存能力相对较低。有理论认为,心衰被认为是由于心肌能量受损导致 ATP 生成减少而造成的一种代谢障碍^[12]。随着心衰病理状态的进展,最终会导致血清中游离脂肪酸水平升高,游离脂肪酸则以心肌内甘油三酯的形式储

存。而研究表明甘油三酯的储存与脂肪毒性和已确定的心衰恶化有关^[13]。此外,骨骼肌线粒体含量及功能异常也可能参与了 HFpEF 患者的发病。

2.4 心肌细胞钙处理异常

白介素-1 是一种促炎性细胞因子,在 HFpEF 患者中上调并导致全身和心肌功能异常。针对 HFpEF,白介素-1 似乎会抑制 L 型钙通道,下调磷蛋白活性,从而引起肌质网钙 ATP 酶 2a 转录的变化^[14],造成细胞内钙超载,导致心脏收缩和电生理紊乱,从而增加左心室舒张压和心肌耗氧量。此外,晚期内向钠通道的生理失活在衰竭的心肌细胞中被破坏,也会导致钠触发的钙超载,出现心脏舒张功能受损和障碍。

3 药物治疗

3.1 靶向 NO-cGMP-PKG 信号通路调节心功能的药物

3.1.1 硝酸盐

在 HFpEF 信号级联中,由于炎症微血管内皮细胞和心肌细胞之间的旁分泌信号改变,心肌细胞缺乏 NO 和 cGMP。因此,直接 NO 供体在 HFpEF 中具有潜在的应用价值,因为它们可恢复心肌的 NO 含量,同时纠正动脉负荷的升高。但 HFpEF 患者不建议使用直接有机 NO 供体,例如有机硝酸盐(硝酸异山梨酯),在一项对 110 例 HFpEF 患者进行的多中心试验中,发现单硝酸异山梨酯治疗会导致活动水平降低^[15]。无机亚硝酸盐似乎可改善压力下的室功能,特别是通过降低肺毛细血管楔压来改善室功能,并且发生血压急剧性下降的风险较有机硝酸盐的风险小。然而,一项多中心的随机对照试验显示,吸入无机亚硝酸盐治疗未能提高 HFpEF 患者的运动能力、生活质量、NYHA 心功能分级和 N 末端脑钠肽前体水平^[16]。目前,正在进行的 KNO3CKOUT-HFpEF 试验(研究口服活性硝酸钾胶囊的效果)的结果尚需等待,因为它可能不同于先前的研究结果。

3.1.2 维拉西呱

维拉西呱是一种可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)刺激剂,作为治疗心衰的新药,能增强 NO-sGC-cGMP 通路在心血管中的生理作用,并可影响和改善心肌细胞内的代谢途径,是目前的研究对象。在 VICTORIA III 期临床试验中显示,维拉西呱可显著降低射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者心血管死亡或心衰住院复合终点风险。对于 HFpEF 患者,维拉西呱是否有效尚待证实^[17]。

3.1.3 沙库巴曲缬沙坦

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin

receptor neprilysin inhibitor, ARNI) 是一类作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统和中性内肽酶系统的新型心衰治疗药物。以沙库巴曲缬沙坦为代表的 ARNI 是近年来治疗 HFpEF 的革命性药物,其可通过增加脑啡肽酶所降解的肽类水平(如利尿钠肽)的生物利用度来增加 cGMP 的产生,使 HFpEF 患者的心肌细胞 cGMP 增加,从而改善心肌松弛,减轻心肌肥厚。2019 年发表的 PARAGON-HF 研究采取随机、双盲和活性药物对照试验,比较了沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦在主要终点(包括总心衰再住院和心源性死亡的复合终点)和次要终点(NYHA 心功能分级变化、肾功能恶化情况和堪萨斯城心肌病问卷评分)方面的差异。研究证实与缬沙坦相比,ARNI 未能显著降低主要复合终点事件。然而,亚组分析表明,ARNI 对女性患者和 LVEF 等于或低于所有入选患者中位数(45%~57%)的患者有积极影响。有研究^[18]表明 ARNI 能改善 LVEF,从而使 LVEF < 50% 的患者获益最大。

3.2 靶向调节心外膜脂肪组织药物与抗炎症药物

3.2.1 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT-2i)是一类口服降糖药,因有排钠和利尿作用,故能降压和降低心脏前后负荷而对心脏产生有益作用。近期有研究^[19]证实除上述机制和作用外,SGLT-2i 不仅能减少心外膜脂肪的数量,还能改善其炎症和有害脂肪因子的分泌,此外,还有改善心肌纤维化和心室舒张功能的作用。已有研究证实 SGLT-2i 能降低 HFrEF 的全因死亡和心血管死亡风险。而 2021 年 ESC 正式公布的 EMPEROR-Preserved 研究结果也提示恩格列净降低了 HFpEF 患者的心血管死亡或心衰住院复合终点风险;PRESERVED-HF 试验结果显示,达格列净可改善 HFpEF 患者的症状和体力活动限制(无论患者有无糖尿病)。

3.2.2 他汀类药物

有研究^[20]发现,高剂量他汀类药物可减少心外膜脂肪组织的数量,并进一步降低其原发性炎症特征。在 CORONA 试验中,仅显示了他汀类药物对左心室重塑的改善作用,未改变 HFpEF 患者的主要结局,但后续对 11 项研究近 18 000 例患者进行的一项荟萃研究中,明确支持了使用他汀类药物可改善 HFpEF 患者生存的假设^[21]。另外有研究^[22]显示,他汀类药物还可降低确诊为 HFpEF 患者的死亡风险,并且可以预防心律失常,包括在 HFpEF 患者中有高发率和高致死率的室性快速性心律失常和心房颤动。

3.2.3 盐皮质激素受体拮抗剂

研究表明醛固酮可促进心外膜脂肪组织的积累并增强其促炎特性,所以盐皮质激素受体拮抗剂可能对肥胖人群有重要的益处。盐皮质激素受体拮抗剂如螺内酯和依普利酮,可竞争性地抑制醛固酮和盐皮质激素受体的结合,被证明能有效地降低心衰患者的总死亡率和住院率^[23]。在 TOPCAT 试验中,螺内酯虽不能降低 HFpEF 患者全因死亡和全因再住院的发生率,但减少了心衰住院的次要终点^[24],故目前主要通过控制高血容量以缓解临床症状而被应用于 HFpEF 患者的治疗。

3.3 针对心脏代谢功能异常的药物

脂肪酸 β -氧化抑制剂(曲美他嗪)在改善心衰患者 LVEF、降低 NYHA 心功能分级、降低住院率和脑钠肽水平方面一直被证明是有效的^[25]。许多研究还确定曲美他嗪能有效地降低心衰患者的全因死亡率^[26],但缺乏曲美他嗪对 HFpEF 患者亚群的研究。肉碱棕榈酰基转移酶-1 抑制剂哌克昔林能提高 HFrEF 和 HFpEF 患者运动耐量及锻炼的能力^[27],但对于 HFpEF 治疗的临床获益还需更大的临床样本量来证实。2019 年在 ACC 年会上发布的 PANACHE 随机对照试验结果表明,部分腺苷 A1 受体激动剂二丙氨奈拉迪松能改善线粒体功能,增强肌质网钙 ATP 酶 2a 活性,优化能量底物利用,逆转心室重塑,并具有抗缺血的心脏保护作用,但其在 HFpEF 患者中的安全性、有效性和给药剂量仍在验证中。

3.4 调节心肌细胞钙的药物

雷诺嗪,一种选择性的晚期内向钠电流抑制剂,通过抑制晚钠电流而减少 Na^+ 在心肌细胞的蓄积,进而通过 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换而增强 Ca^{2+} 的排出,从而改善心肌细胞的舒张功能,使其成为 HFpEF 患者的一种可能疗法。在 RALI-DHF 研究^[28]中,予以 HFpEF 患者静脉注射雷诺嗪,出现舒张末压的降低。然而,在持续 14 d 的口服治疗中并未出现舒张功能的持续改善,也未导致使 N 末端脑钠肽前体水平的下降或负荷能力的改善,故有必要进一步研究雷诺嗪在 HFpEF 患者中的作用。雷诺嗪可用于心绞痛患者的治疗,因此可用于 HFpEF 和典型或非典型心绞痛患者的症状缓解试验。

3.5 其他

迄今为止,临床试验在确定 HFpEF 患者的有效治疗方法方面基本上未成功。因此,目前治疗的目标是通过控制液体潴留和管理危险因素和共病来缓解症状,提高生活质量,减少心肌失代偿。因此,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、利尿剂、钙通道阻滞剂和

β 受体阻滞剂、饮食和运动疗法在 HFpEF 患者的治疗中仍然很重要, 尽管这些干预措施在大型随机对照试验中未被证明能降低死亡率。

4 小结

HFpEF 是一种表现多样的临床综合征, 其病理生理机制复杂, 临床预后各异。迄今为止, 尚无明确的治疗方法改变其自然病程。本文回顾了 HFpEF 的几种可能的发病机制及其基础上的药物治疗, 主要聚焦于各种因素引起的系统性微血管内皮炎症导致的 NO-cGMP 通路改变和心外膜脂肪组织聚集, 以及心脏代谢功能异常和心肌细胞钙处理异常引起的心脏功能紊乱。一些药物虽然未能降低 HFpEF 相关的主要终点事件, 但在次要结局方面显示出有益的改变, 给 HFpEF 目前的治疗提供了一些依据。未来仍要深入了解 HFpEF 的其他分子机制, 识别和研究特定 HFpEF 表型, 以及使用新的临床试验设计, 让诊断和治疗策略可以变得更有针对性。

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] Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2014, 131 (3): 269-279.
- [3] Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11 (4): 354-365.
- [4] Hiebert JB, Vacek J, Shah Z, et al. Use of speckle tracking to assess heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Cardiol*, 2019, 74 (5): 397-402.
- [5] Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 604-613.
- [6] Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17 (10): 1006-1014.
- [7] Paulus WJ, Tschöpe 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.
- [8] Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ [J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40 (7): 442-445.
- [9] Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switches of inflammation [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13 (4): 392-402.
- [10] Naftali-Shani N, Levin-Kotler LP, Palevski D, et al. Left ventricular dysfunction switches mesenchymal stromal cells toward an inflammatory phenotype and impairs their reparative properties via Toll-like receptor-4 [J]. *Circulation*, 2017, 135 (23): 2271-2287.
- [11] Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (37): 3439-3450.
- [12] Loudon BL, Noordali H, Gollop ND, et al. Present and future pharmacotherapeutic agents in heart failure: an evolving paradigm [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173 (12): 1911-1924.
- [13] Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (2): 93-102.
- [14] van Tassel BW, Raleigh JM, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart failure and inflammatory heart disease [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12 (1): 33-41.
- [15] Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (24): 2314-2324.
- [16] Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (17): 1764-1773.
- [17] Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (12): 1596-1604.
- [18] Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure [J]. *Circulation*, 2020, 141 (5): 352-361.
- [19] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17 (12): 761-772.
- [20] Lima-Martinez MM, Paoli M, Rodney M, et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study [J]. *Endocrine*, 2016, 51 (3): 448-455.
- [21] Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (5): 652-665.
- [22] Lee MS, Duan L, Clare R, et al. Comparison of effects of statin use on mortality in patients with heart failure and preserved versus reduced left ventricular ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122 (3): 405-412.
- [23] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (1): 11-21.
- [24] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (15): 1383-1392.
- [25] Zhou X, Chen JC. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e94660.
- [26] Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure [J]. *Cardiology*, 2015, 131 (1): 22-29.
- [27] Steggall A, Mordi IR, Lang CC. Targeting metabolic modulation and mitochondrial dysfunction in the treatment of heart failure [J]. *Diseases*, 2017, 5 (2): 14.
- [28] Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1 (2): 115-122.

收稿日期: 2021-07-13