

射血分数保留的心力衰竭的新进展

吴海军¹, 杨发满²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月9日; 录用日期: 2021年11月29日; 发布日期: 2021年12月13日

摘要

射血分数保留的心力衰竭发病率高, 诊断困难, 目前尚无指南推荐的能显著改善预后的有效治疗方法, 临床预后差, 近几年成为人们研究的热点, 文章主要对流行病学、诊断、非药物治疗、预后方面的新进展作出综述。

关键词

射血分数保留的心力衰竭, 流行病学, 诊断, 非药物治疗, 预后

New Progress in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Haijun Wu¹, Faman Yang²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 9th, 2021; accepted: Nov. 29th, 2021; published: Dec. 13th, 2021

Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction has a high incidence and difficult diagnosis, there is no effective treatment recommended by the guidelines to significantly improve the prognosis, and the clinical prognosis is poor, which has become the focus of research in recent years. This article mainly reviews the new progress in epidemiology, diagnosis, non-drug treatment and prognosis.

Keywords

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Epidemiology, Diagnosis, Non-Drug Treatment, Prognosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是由多种原因导致心脏结构和功能异常,进而引发心室舒张功能障碍伴心室舒张末压升高,而心室收缩功能正常或轻度受损,左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)尚处于正常范围内的一种心力衰竭(心衰)(heart failure, HF)。因其病理生理机制复杂、临床预后差,近年来成为人们研究的热点,在患病率、诊断、非药物治疗、预后方面有了新的进展。

2. 流行病学

由于人口增长及老龄化、医学技术的进步、确诊后生存率的提高,心衰患者的总数仍在继续上升。2017年全球心衰患者约6430万[1]。近期的报告中发达国家心衰的患病率已由1%~2% [2] [3]上升到4.2% [4]。4.2%和2%之间的差异表明,有超过一半的心衰未被诊断,尤其是HFpEF很容易被漏掉:高达76%的未被诊断的心衰是HFpEF [5]。国外研究发现超过50% [6]的心衰是HFpEF,预计很快将成为最常见的心衰综合征[7]。亚洲的心衰患病率与西方国家相似,介于1%和1.3%之间[4]。金雪娟等[8]报道我国35~74岁成年人的心衰患病率为0.9%,其中HFpEF占50%以上,这与国外研究结果一致。新近的研究[4]发现我国的心衰患病率已达到1.3%~3.5%。根据2019年人口统计数据,我国总人口数达到14.0005亿。据此估计,我国HFpEF患者达910万~2450万。

3. 诊断

HFpEF的诊断具有一定的难度。2019年欧洲心力衰竭协会HFA/ESC共识建议[9],对HFpEF的诊断可分为4个步骤:①初始评估:了解心衰的症状和体征,完善心电图及血液检查,评估危险因素/共病,排除其他疾病可疑诊为HFpEF;②全面超声心动图检查和检测BNP水平:由心脏专科医生通过超声心动图参数评估心脏的结构和功能,并测定BNP水平。然后进行评分,总分 ≤ 1 分基本可排除HFpEF,总分 ≥ 5 分可确诊为HFpEF,总分2~4分不能确诊,需进行第三步功能测试;③功能测试:运动负荷超声心动图和有创血流动力学测定;④病因检查:心脏磁共振;活检(心脏或心脏外);核素显像检查或基因检测等。该诊断流程细化了HFpEF的诊断标准,使其诊断更为科学,但其中有创血流动力学、运动负荷超声心动图、心脏磁共振、基因检测等需要更专业的技术和更先进的设备,且涉及有创、费用高等缺陷,在普及和应用中存在一定的局限性。

4. 非药物治疗

1) 自适应伺服通气(adaptive servo-ventilation, ASV):是一种治疗睡眠呼吸紊乱(sleep disordered-breathing, SDB)的非侵入性治疗方法,在低通气和呼吸暂停期间增加通气支持,在正常呼吸期间减

少支持。研究[10]表明 ASV 治疗可以减轻心衰患者 SDB 的严重程度, 提高运动能力, 缩小 HFpEF 患者的左房内径。D'Elia 等[11]发现对急性 HFpEF 合并 SDB 和中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)的患者, 急性期给予 ASV 治疗能显著减少呼吸暂停-低通气指数和中枢性睡眠呼吸暂停的发作次数, 有效降低 BNP 水平, 显著改善心脏舒张和右心室功能。但这些研究存在不同的缺陷, ASV 能否成为治疗 HFpEF 的有效方法及能否改善其远期预后, 尚需更多的临床研究进行验证。

2) 心房分流术: 左房压力升高和肺淤血是 HFpEF 晚期患者的特征之一, 也是出现胸闷、憋喘、平卧受限等心衰症状和活动耐量下降的主要原因。国内外学者受房间隔缺损可以降低左房压力的启发, 开发出一种心房分流术来降低左房压力。目前报道的心房分流装置有 3 种, 分别为 IASD、V-WAVE 和 AFR。研究[12]发现心房分流术可以改善 HFpEF 患者血流动力学状态: 降低左房压、降低肺毛细血管楔压、减轻肺淤血, 提高活动耐量及改善心功能分级, 一定程度上还可改善左心室重构和功能、功能性瓣膜返流。心房分流术有望成为治疗 HFpEF 的有效方式。

3) 运动疗法: 现有文献报道已经证实了运动疗法的临床疗效。Mueller S 等[13]发现接受治疗的 HFpEF 患者, 高强度间歇训练组和中等强度持续训练组治疗 3 个月后最大摄氧量较指南对照组明显增加, 高强度间歇训练组治疗 12 个月后最大摄氧量增加仍比较明显。由此可见, HFpEF 患者更适合将高强度间歇训练作为一种长期的运动治疗方式, 从而提高其运动耐力、改善其生存质量。

5. 预后

1) C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP): 是由肝细胞合成分泌的一种急性期蛋白, 也是一种反应全身炎症的重要指标。近期的一项荟萃分析[14]报告 CRP 高的患者发生 HFpEF 的风险增加 9%, 在发生 HFpEF 后其心血管死亡率增加两倍、全因死亡率增加 78%。有研究发现仅在 HFpEF 患者中死亡率的降低与 CRP 的降低有关[15]。由此推测, CRP 很可能是 HFpEF 预后的标志物。

2) 白蛋白: 也是由肝脏合成分泌的一种急性期蛋白, 在急性和慢性疾病中都会降低。已有研究[16]证实, 低白蛋白水平可以预测无症状的成年人发生心衰, 而一旦发生心衰, 通过白蛋白水平又可以预测更差的临床结局。Prenner SB 等[17]发现白蛋白是 HFpEF 中各种不良反应的综合标志物, 包括炎症、亚临床肝病、动脉硬化和肾脏疾病, 是一种强大的风险预测因子, 独立于传统的风险预测模型, 较低的白蛋白与较差的预后密切相关, 即使在正常范围内(>3.5 g/dL)也是如此, 风险在 4.6~3.6 g/dL 之间急剧增加。因此, 白蛋白也可能是 HFpEF 预后的标志物。

3) N-末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-pro BNP): BNP 主要存在于心室隔膜颗粒中, 其分泌有赖于心室容积扩张和压力负荷增加。相比于 BNP, NT-pro BNP 的半衰期更长、稳定性更好, 临床上更常用于评估疗效及预后。在没有心血管病史的动脉粥样硬化患者中, Chahal H 等[18]发现 NT-pro BNP 升高者发生心衰的风险增加 2.48 倍。一项多中心国际研究[19]发现 NT-pro BNP 水平对急性心衰住院患者短期预后评估具有重要价值, 当 NT-pro BNP > 5180 pg/ml 时, 提示短期死亡风险较高。丹麦的一项研究[20]共纳入 764 例 50 岁到 89 岁之间的非住院患者, 结果发现 NT-pro BNP 水平 > 655 pg/ml 的受试者 5 年后死亡风险上升 24.5%。学者们一致认为连续动态监测 NT-pro BNP 能更好的预测 HFpEF 的不良预后。2017 年 ACC/AHA/HFSA 心衰指南[21]对 NT-pro BNP 作为预后指标的推荐等级为住院期间 Ia 级、出院后 IIa 级。

4) 合并症:

① 慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD): COPD 影响多达三分之一的心衰患者[22], 它在 HFpEF 患者中更常见, 但其影响全身心血管结构和功能的机制尚不清楚。JASPER 研究[23]将 518 例住院的 HFpEF 患者分为合并 COPD 组(40 例)和非 COPD 组(478 例), 与非 COPD 组相比,

COPD 组的全因死亡风险增加 1.957 倍、全因死亡或因心衰再住院风险增加 1.694 倍。由此可见, COPD 是 HFpEF 患者不良预后(全因死亡和/或因心衰再住院)的预测因子。

② 焦虑、抑郁: 心衰患者由于再入院率高、长期服用多种药物、医疗费用高等因素, 容易罹患焦虑、抑郁等精神心理疾病。据报道[24]在慢性心衰患者中焦虑和抑郁的患病率分别为 11%~45%、10%~60%。根据医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety depression scale, HADs)评分, 史秀莉等[25]发现 301 例心衰住院患者中有 41.2%存在焦虑、58.8%存在抑郁, 这与国外的研究结果一致。研究表明焦虑、抑郁会增加心衰患者全因死亡风险, 合并焦虑者为 1.02 倍, 合并抑郁者为 1.57 倍[26], 同时合并焦虑抑郁者为 2.59 倍[27], 其影响程度为: 焦虑合并抑郁 > 抑郁 > 焦虑。焦虑、抑郁已成为预测心衰患者预后的独立危险因素。有关研究焦虑、抑郁与 HFpEF 预后关系的资料较少。根据患者健康问卷 9 项(PHQ-9)评分, Chandra A 等[28]发现 1431 名 HFpEF 住院患者有抑郁症状, 其中 27%为中-重度抑郁、29%为中度抑郁、44%为轻度抑郁, 随访 12 个月后发现抑郁加重的患者心血管死亡率和全因死亡率显著升高。因此, 抑郁的严重程度与 HFpEF 的不良预后有关, 抑郁可能是 HFpEF 预后的预测因子。

6. 结语

HFpEF 的发病率高、再住院率及死亡率高、医疗负担重, 已成为各国共同关注的公共卫生问题。现有研究[29]表明, 在 HFpEF 的自然病程中, 内皮粘附分子和尿微量白蛋白在临床前期(A 和 B 期)已经升高, 而 BNP、纤维化标志物半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3)和肌钙蛋白 I 在临床晚期(C 和 D 期)才升高, 不同生物标志物连续升高为个性化预防 HFpEF 发生提供了新的途径。对有心血管风险的年轻患者(如肥胖、糖尿病或动脉性高血压), 应积极努力纠正促使内皮细胞粘附分子升高的危险因素, 以防止老年发生 HFpEF。

在诊断方面, 人们发现联合检测 NT-pro BNP、可溶性肿瘤生成抑制因子 2 (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)、生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)和 C 反应蛋白在 HFpEF 和射血分数减少的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)之间有很好的鉴别价值[30], 联合使用多种生物标志物是未来诊断 HFpEF 的发展方向。而在治疗方面, 目前尚无指南推荐的能显著改善 HFpEF 患者预后的有效方法, 在实际工作中需根据患者不同的临床特征灵活选用药物、介入手术、呼吸支持、运动训练等多种手段, 同时需关注患者的精神心理状态并及时干预, 以期达到缓解临床症状、改善临床结局、提高生存质量的目标。HFpEF 仍需人们开展更多的临床研究, 进行更多的探索, 以便提供更强有力的循证医学证据。

参考文献

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1789-1858.
- [2] Loehr, L.R., Rosamond, W.D., Chang, P.P., *et al.* (2008) Heart Failure Incidence and Survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *The American Journal of Cardiology*, **101**, 1016-1022. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.061>
- [3] Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2007) Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart*, **93**, 1137-1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- [4] Van Riet Evelien, E.S., Hoes Arno, W., Wagenaar, K.P., *et al.* (2016) Epidemiology of Heart Failure: The Prevalence of Heart Failure and Ventricular Dysfunction in Older Adults over Time. A Systematic Review. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
- [5] Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A., *et al.* (2020) Epidemiology of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **22**, 1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
- [6] Lam, C.S., Donal, E., Kraigher-Krainer, E., *et al.* (2011) Epidemiology and Clinical Course of Heart Failure with Pre-

- served Ejection Fraction. *European Journal of Heart Failure*, **13**, 18-28. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq121>
- [7] Steinberg, B.A., Zhao, X., Heidenreich, P.A., *et al.* (2012) Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. *Circulation*, **126**, 65-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770>
- [8] 金雪娟, 周京敏, 葛均波. 心力衰竭流行病学研究进展[J]. 中国临床医学, 2013, 20(6): 852-855.
- [9] Seferovic, P.M., Ponikowski, P., Anker, S.D., *et al.* (2019) Clinical Practice Update on Heart Failure 2019: Pharmacotherapy, Procedures, Devices and Patient Management. An Expert Consensus Meeting Report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
- [10] Daubert, M.A., Whellan, D.J., Woehrle, H., *et al.* (2018) Treatment of Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure Impacts Cardiac Remodeling: Insights from the CAT-HF Trial. *American Heart Journal*, **201**, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.026>
- [11] D'Elia, E., Ferrero, P., Vittori, C., *et al.* (2019) Beneficial Effects of Adaptive Servo-Ventilation on Natriuretic Peptides and Diastolic Function in Acute Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep and Breathing*, **23**, 287-291. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1681-z>
- [12] Paitazoglou, C., Bergmann, M.W., Özdemir, R., *et al.* (2021) One-Year Results of the First-in-Man Study Investigating the Atrial Flow Regulator for Left Atrial Shunting in Symptomatic Heart Failure Patients: The PreLieve Study. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 800-810. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2119>
- [13] Mueller, S., Winzer, E.B., Duvinage, A., *et al.* (2021) Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **325**, 542-551. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26812>
- [14] Ishan, L., Vangi, W.M., *et al.* (2021) Diagnostic and Prognostic Value of Serum C-Reactive Protein in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Failure Reviews*, **26**, 1141-1150. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09927-x>
- [15] Lourenço, P., Pereira, J., Ribeiro, A., *et al.* (2019) C-Reactive Protein Decrease Associates with Mortality Reduction Only in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, **20**, 23-29. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000726>
- [16] Prenner, S.B., Pillutla, R., Yenigalla, S., *et al.* (2020) Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014716>
- [17] Prenner, S.B., Kumar, A., Zhao, L., *et al.* (2020) Effect of Serum Albumin Levels in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *The American Journal of Cardiology*, **125**, 575-582. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.006>
- [18] Chahal, H., Bluemke, D.A., Wu, C.O., *et al.* (2015) Heart Failure Risk Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Heart*, **101**, 58-64. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305697>
- [19] Januzzi, J.L., van Kimmenade, R., Lainchbury, J., *et al.* (2006) NT-proBNP Testing for Diagnosis and Short-Term Prognosis in Acute Destabilized Heart Failure: An International Pooled Analysis of 1256 Patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*, **27**, 330-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631>
- [20] Kistorp, C., Raymond, I., Pedersen, F., *et al.* (2005) N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, C-Reactive Protein, and Urinary Albumin Levels as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Older Adults. *JAMA*, **293**, 1609-1616. <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1609>
- [21] Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., *et al.* (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, **23**, 628-651. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.04.014>
- [22] Mentz, R.J., Kelly, J.P., von Lueder, T.G., *et al.* (2014) Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**, 2281-2293. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.036>
- [23] Sato, Y., Yoshihisa, A., Oikawa, M., *et al.* (2019) Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Adverse Prognosis in Hospitalized Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: A Report from the JASPER Registry. *Journal of Cardiology*, **73**, 459-465. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2019.01.005>
- [24] Hiriscau, E.I. and Bodolea, C. (2019) The Role of Depression and Anxiety in Frail Patients with Heart Failure. *Diseases*, **7**, 45. <https://doi.org/10.3390/diseases7020045>
- [25] 史秀莉, 亢玉, 陈晨, 等. 心衰住院患者焦虑抑郁共病及其相关因素的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2017,

48(3): 435-440.

- [26] Sokoreli, I., de Vries, J.J.G., Pauws, S.C., *et al.* (2016) Depression and Anxiety as Predictors of Mortality among Heart Failure Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Failure Reviews*, **21**, 49-63. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9517-4>
- [27] Alhurani, A.S., Dekker, R.L., Abed, M.A., *et al.* (2015) The Association of Co-Morbid Symptoms of Depression and Anxiety with All-Cause Mortality and Cardiac Rehospitalization in Patients with Heart Failure. *Psychosomatics*, **56**, 371-380. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.05.022>
- [28] Chandra, A., Alcalá, C.B., *et al.* (2020) Associations between Depressive Symptoms and HFpEF-Related Outcomes. *JACC: Heart Failure*, **8**, 1009-1020. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.010>
- [29] Patel, R.B., Colangelo, L.A., Reiner, A.P., *et al.* (2020) Cellular Adhesion Molecules in Young Adulthood and Cardiac Function in Later Life. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 2156-2165. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.060>
- [30] Sinning, C., Kempf, T., Schwarzl, M., *et al.* (2017) Biomarkers for Characterization of Heart Failure—Distinction of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *International Journal of Cardiology*, **227**, 272-277. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.110>