

综述

射血分数保留性心力衰竭的病理生理机制和治疗进展

柴珂、王华综述, 杨杰孚审校

摘要 射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)是左心室射血分数(LVEF)正常或接近正常的心力衰竭,其发生率与射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)相当,预后并不优于HFrEF。HFpEF有着复杂的病理生理机制。心肌主动松弛功能障碍和心室僵硬度增加导致的左心室舒张功能不全仍被认为是HFpEF的核心,但其他器官系统也参与疾病的发生发展。HFpEF患者具有高度的异质性,对疾病的分型治疗可能对改善预后有帮助。

关键词 综述;射血分数;心力衰竭

射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)是左心室射血分数(LVEF)正常或接近正常的心力衰竭,其发生率和预后与射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)相比无明显差别^[1]。诸多对于HFrEF患者有效的治疗手段在HFpEF患者中没有获益,表明HFpEF有着不同于HFrEF的病理生理机制。目前认为HFpEF是以左心室舒张功能不全为核心的、多系统参与的、高度异质性的疾病。本文就HFpEF病理生理机制的研究进展及相关治疗探索进行综述。

1 左心室舒张功能不全

心肌主动松弛功能障碍和僵硬度增加导致左心室舒张功能下降和充盈压力升高被认为是HFpEF发生的主要机制,因此HFpEF既往被称为舒张性心力衰竭。

1.1 心肌主动松弛功能障碍

心室等容舒张期细胞质中钙离子(Ca^{2+})浓度的迅速下降使心肌由收缩状态转为舒张状态, Ca^{2+} 浓度下降延迟将导致心肌松弛功能障碍,其原因主要有(1)受磷蛋白(PLN)调节的肌浆网 Ca^{2+} -三磷酸腺苷酶(SERCA-2a)活性下降,对细胞质中 Ca^{2+} 的重摄取能力减低。这可能是SERCA-2a基因转录不足、蛋白翻译减少和PLN磷酸化水平下降引起的。SERCA-2a基因治疗已进入二期临床试验,对39例晚期心力衰竭患者为期1年的随访,发现基因治疗对心功能分级、N末端B型利钠肽原水平和左心室舒张末期容积有改善作用^[2]。动物试验发现窦房结If电流抑制剂伊伐布雷定可增加SERCA-2a活性^[3]。Kosmala等^[4]对61例LVEF>50%心力衰竭患者的研究发现,与安慰剂相比,短期口服伊伐布雷定可改善左心室舒张功能,提高患者运动时的峰值耗氧量,提示伊伐布雷定对于运动后出现症状的HFpEF患者可能是一种有效的治疗手段。(2)细胞膜上晚钠电流增加导致细胞内钠离子(Na^+)蓄积,进而激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 通道。该通道在外排 Na^+ 的同时也使过多的 Ca^{2+} 流入细胞内,引起 Ca^{2+} 超载。雷诺嗪是一种选择性晚钠电流抑制剂,可抑制上述过程进而改善舒张功能。一项纳入20例LVEF \geq 45% HFpEF患者的研究发现,静脉滴注雷诺嗪3 h后左心室舒张末期压力和肺毛细血管楔压下降^[5]。(3)收缩期

Ca^{2+} 通过兰尼碱受体(RyR)由肌浆网进入细胞质。RyR的过磷酸化会导致舒张期同样发生 Ca^{2+} 从肌浆网到细胞质的转移,从而延缓 Ca^{2+} 浓度下降。通过药物影响RyR的状态可能缓解 Ca^{2+} 超载进而改善心肌细胞松弛功能^[6]。

1.2 心室僵硬度增加

心室僵硬度是反映单位容积变化引起心室压力变化的指标,它的倒数即心室顺应性。心室僵硬度是由心肌细胞和细胞外基质共同决定的。大分子细胞骨架蛋白——肌联蛋白(Titin),被认为是决定心肌细胞僵硬度的主要蛋白。它主要有两种单体形式——N2B和N2BA,其中短而僵硬的N2B的过量表达将导致心肌僵硬度增加。信使核糖核酸(mRNA)的异常剪切和N2B磷酸化水平的下降可能是引起N2B过表达的原因^[7,8]。改变Titin的磷酸化状态可能成为HFpEF的一个新的治疗方向。

细胞外基质(主要是胶原)含量和结构的异常都影响心室僵硬度。胶原降解主要由基质金属蛋白酶参与,该酶的减少或其抑制物活性的增强将提高胶原含量,引起心脏纤维化。血浆中基质金属蛋白酶抑制物的水平与HFpEF的严重程度相关^[9]。动物模型证实I/III型胶原比例上升和胶原间交联增多均提高心室僵硬度^[10]。HFpEF合并糖尿病的比例很高,大量糖基化末端产物在心肌细胞外基质沉积并形成交联也是心室僵硬度增加的原因之一^[11]。淀粉样物质如野生型转甲状腺素蛋白在心肌间的沉积也增加心室僵硬度^[12]。应用药物或基因工程技术抑制这些物质的过量生成和异常沉积可改善部分HFpEF患者的心室僵硬度。

1.3 冠状动脉微血管内皮细胞炎症

HFpEF常伴有高血压、糖尿病和肥胖,这些合并症促发冠状动脉微血管内皮细胞炎症反应,释放多种细胞因子抑制一氧化氮-环磷酸鸟苷-蛋白激酶G信号通路,使Titin低磷酸化和胶原生成增多,进而增加心室僵硬度^[13]。

很多研究试图通过影响上述过程来治疗HFpEF。(1)体外研究中他汀类药物可抑制炎症反应造成的胶原沉积和左心室肥厚,赵地等^[14]对心肌肥厚小鼠模型的研究发现阿托伐他

作者单位:100730 北京市,北京医院 心内科

作者简介:柴珂 博士研究生 主要从事心力衰竭相关研究 Email:chaikenm@126.com 通讯作者:杨杰孚 Email:yangjiefu2011@126.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)09-0921-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.022

汀对压力超负荷诱导的心肌肥厚有保护作用,并认为这可能与药物的抗炎作用相关。但临床试验并未发现他汀类药物使 HFpEF 患者获益。(2) 磷酸二酯酶 5 可降解环磷酸鸟苷而引起心室肥厚,前期的小型临床研究显示此酶的选择性抑制剂——西地那非可改善心脏舒张功能,但最新的纳入 216 例 LVEF $\geq 50\%$ 心力衰竭患者的多中心双盲安慰剂对照试验未能证实此药对 HFpEF 患者运动耐量有改善作用^[15]。(3) 可溶性的鸟苷环化酶刺激剂被认为能增加细胞内环磷酸鸟苷的含量,抑制纤维化的发展并舒张血管,其代表药物为 Riociguat。纳入 10 例 LVEF $>50\%$ 稳定期 HFpEF 患者的一项小型研究发现,与安慰剂相比,该药能改善心脏每搏输出量并降低右心室舒张末期面积^[16]。同类药物更大规模的二期临床试验正在进行中,将进一步揭示其对 HFpEF 的影响^[17]。(4) 中性内肽酶(Neprilysin)降解有活性的内源性心房利钠肽,阻断 Neprilysin 可增加心肌细胞内环磷酸鸟苷的含量进而改善舒张功能。新药 LCZ696 由 Neprilysin 抑制剂和缬沙坦两种成分组成,该药物的二期临床试验纳入 308 例 LVEF $>45\%$ HFpEF 患者,发现与缬沙坦相比,LCZ696 组治疗 12 周后血浆 N 末端 B 型利钠肽原水平显著下降(LCZ696/缬沙坦 $=0.77$, $P=0.005$),纳入 4 300 例 LVEF $>45\%$ 患者、评估 LCZ696 对预后影响的三期临床试验仍在进行中^[18]。

2 收缩功能异常

很多研究证实 HFpEF 存在收缩功能异常,甚至发现左心室收缩功能下降的程度可以用来评估 HFpEF 预后^[19]。由于存在各方向收缩不同步等因素,LVEF 这一个指标不能反映心室收缩全貌;目前最常用的评估 LVEF 检查方法是超声心动图,其准确性受成像质量、操作技术和分析方法等多因素影响,如果用更灵敏的参数、更准确的方法评估就有可能发现 HFpEF 患者心室收缩功能的异常。

3 心房功能异常

舒张晚期左心房主动收缩的射血量约占左心室舒张末容积的 20%。因此僵硬度增加、收缩不同步和运动时储备功能下降等原因引起的心房收缩功能减退,会使心力衰竭时心室的有效充盈进一步下降。反过来, HFpEF 时左心室的高压状态,会引起左心房压力升高和体积增大,其程度与心力衰竭的持续时间和严重程度相关,还会继发肺循环高压和右心功能不全。HFpEF 合并心房颤动的比例高,二者互为因果,相互恶化,常导致 HFpEF 进一步加重。非药物治疗可能在改善心房功能方面发挥作用。左心房起搏可以改善心房不同步带来的心室充盈下降,一个小型的探索试验发现该治疗可以增加左心房、左心室的充盈和患者 6 min 步行试验的距离^[20]。心房间分流可以降低左心房压力,减少活动后呼吸困难等症状,相关装置已经进行了初步的探索性临床试验。这项纳入 11 例 LVEF $>45\%$ 的心力衰竭患者的研究发现植入装置 30 d 后患者的肺毛细血管楔压下降 5.5 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[21]。但上述非药物治疗措施的安全性和有效性仍需大规模的临床试验证实。

4 肺动脉高压(PH)

HFpEF 时左心房压力的升高可引起肺血管内皮损伤、肺毛细血管重构和肺纤维化,产生 PH。与单纯 HFpEF 相比,合并 PH 的 HFpEF 患者年龄更大,心房颤动、肥胖和慢性阻塞性肺疾病更多见^[22],这提示除了心力衰竭本身,其他因素

可能也在 PH 的发生中发挥作用。PH 在 HFpEF 中常见且对预后影响不良,PH 增加右心室后负荷,不仅造成右心功能下降,还使舒张期室间隔向左侧移位,进而影响左心室充盈。目前治疗 PH 的药物主要针对不同的信号通路,包括内皮素通路、一氧化氮通路和前列环素通路^[23],诸多研究正试图通过治疗 PH 来改善 HFpEF 患者预后^[24]。

5 外周因素的影响

HFpEF 是被认为是一种系统性疾病,外周组织对它的影响不容忽视。(1) 大动脉僵硬度增加,由增龄、高血压、糖尿病等引起,一方面使血压波动增大,另一方面增加心脏的做功和氧耗,加重心力衰竭。(2) 小血管内皮功能异常导致血管不能有效扩张,外周组织(主要是骨骼肌)血流灌注下降。(3) 骨骼肌结构和功能异常导致氧利用障碍。研究发现 HFpEF 患者存在骨骼肌脂肪含量增加^[25]、肌纤维数量下降和毛细血管密度减低^[26]。

6 心血管储备能力下降

很多 HFpEF 患者在静息状态下没有症状,活动时出现典型的呼吸困难等心力衰竭表现,表明心血管储备能力的下降。其原因主要有(1) 冠状动脉微血管密度减低,即使没有主要血管分支的狭窄,心肌的有效血流量仍下降,引起心室舒张功能异常和运动耐量下降。(2) 心肌氧利用障碍,研究发现运动时 HFpEF 患者动脉血中与冠状窦静脉血中氧浓度的差值低于正常对照组^[27]。(3) 心脏变时性异常,即运动时心率不能相应增加。(4) 运动时静脉回心血量增加和外周动脉血管扩张的功能受损。

运动康复可以通过改善内皮功能、抑制炎症反应和影响神经内分泌系统等多种途径提高 HFpEF 患者的心血管储备功能和生活质量。诸多研究都表明训练后 HFpEF 组不仅运动峰值耗氧量增加,心房储备和心室舒张功能也得到不同程度改善^[28]。对于临床状态稳定的 HFpEF 患者,运动康复有望成为一种行之有效的非药物治疗手段。但年老体弱的 HFpEF 患者采用这种治疗是否同样安全有效、训练需要达到何种强度才能获得最大收益等问题还悬而未决,很多大规模的临床试验仍在进行中。

7 老化

HFpEF 的发生与年龄的增长密切相关。增龄是心血管疾病的独立危险因素,还伴随其他危险因素暴露时间的延长。心肌老化表现为细胞坏死和凋亡增加、线粒体脱氧核糖核酸(DNA)损伤及能量利用障碍、小分子核糖核酸(microRNA)转录后调节异常和细胞内一氧化氮活性下降等诸多改变,均使心肌主动松弛功能障碍和僵硬增加,进而造成心脏舒张功能不全^[29]。

HFpEF 目前仍缺少有效的治疗,一个重要原因是其涉及的病理生理机制众多,患者存在高度的异质性。唯有将 HFpEF 分为临床特点、病理生理机制和预后相同或相近的几个亚型,才能有针对性地开展治疗。一项研究运用计算机技术对 397 例 HFpEF 患者的合并疾病、临床表现、化验指标和超声心动图等影像学参数进行综合分析,成功将 HFpEF 分为 3 种亚型;另外 107 例 HFpEF 患者根据其特点被纳入 3 种亚型的任意一种,为期 2 年的随访发现,此种分型与预后有很好的相关性^[30]。

HFpEF 有着不同于 HFrEF 的独特病理生理机制,对其

深入研究, 将为疾病分类、临床试验设计和新治疗手段的开发提供更多依据。

参考文献

- [1] Brouwers FP, Hillege HL, van Gilst WH, et al. Comparing new onset heart failure with reduced ejection fraction and new onset heart failure with preserved ejection fraction: an epidemiologic perspective. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9: 363–368.
- [2] Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2011, 124: 304–313.
- [3] Reil JC, Hohl M, Reil GH, et al. Heart rate reduction by If inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2839–2849.
- [4] Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of if-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 1330–1338.
- [5] Maier LS, Layug B, Karwowska E. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALL-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail*, 2013, 1: 115–122.
- [6] Kelly A, Elliott EB, Matsuda R, et al. The effect of K201 on isolated working rabbit heart mechanical function during pharmacologically induced Ca^{2+} overload. *Br J Pharmacol*, 2012, 165: 1068–1083.
- [7] Guo W, Schafer S, Greaser ML, et al. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat Med*, 2012, 18: 766–773.
- [8] Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, et al. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*, 2009, 104: 780–786.
- [9] González A, López B, Querejeta R, et al. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension*, 2010, 55: 1418–1424.
- [10] van Kimmenade RR, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*, 2012, 58: 127–138.
- [11] Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implication. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 1146–1155.
- [12] Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2014, 2: 113–122.
- [13] 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 Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 263–271.
- [14] 赵地, 王维, 张小娟, 等. 阿托伐他汀对小鼠压力负荷诱导的心室重构的保护作用及机制研究. *中国循环杂志*, 2015, 30: 1090–1095.
- [15] Redfield M, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 309: 1268–1277.
- [16] Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized double-blind, placebo controlled, single-dose study. *Chest*, 2014, 146: 1274–1285.
- [17] Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 1026–1038.
- [18] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 1387–1395.
- [19] Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*, 2015, 132: 402–414.
- [20] Laurent G, Eicher JC, Mathe A, et al. Permanent left atrial pacing therapy may improve symptoms in heart failure patients with preserved ejection fraction and atrial dyssynchrony: a pilot study prior to a national clinical research programme. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 85–93.
- [21] Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 796–801.
- [22] Salamon JN, Kelesidis I, Msaouel P, et al. Outcomes in World Health Organization group II pulmonary hypertension: mortality and readmission trends with systolic and preserved ejection fraction induced pulmonary hypertension. *J Card Fail*, 2014, 20: 467–475.
- [23] 何建国, 杨涛. 肺动脉高压治疗新视野. *中国循环杂志*, 2014, 29: 761–763.
- [24] Hansdotir S, Groskreutz DJ, Gehlbach BK. WHO's in second? : a practical review of world health organization group 2 pulmonary hypertension. *Chest*, 2013, 144: 638–650.
- [25] Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, et al. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 1211–1216.
- [26] Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306: H1364–1370.
- [27] van Empel VP, Mariani J, Borlaug BA. Impaired myocardial oxygen availability contributes to abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e001293.
- [28] Edelmann F, GeKitzmanbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 1780–1791.
- [29] Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. *Circ Res*, 2014, 115: 97–107.
- [30] Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015, 131: 269–279.

(收稿日期: 2016-03-04)

(编辑: 王宝茹)