

慢性心力衰竭的诊断和临床治疗进展

高语薇 综述 谢兴宇[△] 审校

摘 要 目的 心力衰竭是一种由多病因引起的临床综合征,在全球范围内有极高的发病率,住院率和病死率。随着人们对心力衰竭发病机理的不断研究,心力衰竭的诊断和治疗不断取得新的进展,新型药物如伊伐布雷定及左西孟旦等的上市,为心力衰竭的治疗提供了更多的选择。本文就目前心力衰竭的诊断和治疗进展做一综述。

关键词 慢性心力衰竭; 诊断; 药物治疗; 非药物治疗

中图分类号: R541.6 文献标识码: B 文章编号: 1000-744X(2019)9-1539-04

心力衰竭是指由于心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍的症候群,根据病程的急缓可分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭。针对不同类型心力衰竭,其诊断与治疗变的尤为重要。在中国,35~74 岁人群中有 450 万心力衰竭患者,心力衰竭的发病率为 1.3%,而在 80 岁以上的老年人群中,其发病率已超过 10%^[1-2]。本文就有关慢性心力衰竭的诊断和临床治疗进展做一综述。

1 心力衰竭的诊断

1.1 临床表现 (1)有基础性心脏病病史、症状及体征;(2)有或无呼吸困难、乏力和液体潴留(水肿)等症状。

1.2 生物标志物 近年关于心力衰竭诊断方面的研究集中于生物标志物,其中 B 型利钠肽(BNP)和 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)在临床上最为常用,且 BNP 或 NT-proBNP 在急性心力衰竭预测模型中的价值较高^[3],利钠肽检测推荐用于心衰筛查、诊断和鉴别诊断、病情严重程度及预后评估^[4-5],出院前的利钠肽检测有助于评估心衰患者出院后的心血管事件风险^[6];micro-RNAs(miRs)被认为是诊断心力衰竭更准确的生物标志物^[7];可溶性 ST2 属白介素 1 受体家族,是一种与心肌顿抑、重构纤维化等心力衰竭发病机制密切相关的生物标志物^[8],对急、慢性心力衰竭均有很强的预测价值^[9]。

1.3 常规检查 慢性心力衰竭的常规检查包括心电图、X 线胸片、经胸超声心动图、血常规、血钠、尿素氮等。

1.4 特殊检查 心衰的特殊检查用于需要进一步明确病因和病情评估的患者:(1)心脏磁共振(CMR)是测量左右心室容量、质量和射血分数的“金标准”,当超声心动图未能作出诊断时,CMR 是最好的替代影像检查,对于疑似心肌炎、淀粉样变、结节病及血色病的患者,推荐采用 CMR 来显示心肌组织的特征^[10]。(2)冠状动脉造影 适用于经药物治疗后仍有心脏绞痛的患者,合并有症状的室性心律失常或有心脏停搏史患者^[11],有冠心病危险因素、无创检查提示存在心肌缺血的心衰患者^[12]。(3)其他特殊检查包括心脏 CT、负荷超声心动图、核素心室造影及核素心肌灌注和代谢显像、心肺运动实验、基因检测等。

2 心力衰竭的治疗

2.1 一般治疗 慢性心力衰竭的一般治疗包括:去除诱发因素、监测液体潴留、限钠限水、心理和精神治疗、氧气治疗等^[13]。

2.2 药物治疗

2.2.1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB) 心室重构是心衰不断发展的病理生理基础。通过抑制血管紧张素转换酶(ACE)减少血管紧张素 II 生成,从而抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RASS),并通过抑制缓激肽降解进而发挥扩张血管的作用,改善血流动力学。ARB 在理论上可阻断所有经 ACE 途径或非 ACE 途径生成的 Ang II 与血管紧张素 II 1 型受体(AT1)结合,从而减少或改善因 AT1 过高表达导致的多种不良反应,如血管收缩、水钠潴留、组织增生等,还可能通过增强 Ang II 与血管紧张素 II 受体(AT2)结合发挥有益效应^[14-15]。在 2016 年 ESC 发表的心衰指南^[16]中指出对于有症状的左室射血分数(LVEF)降低的心衰患者,应在 β 受体阻滞剂基

[△]通信作者,E-mail:2524335567@qq.com

基础上应用 ACEI, 以降低患者因心衰住院与死亡的风险。

2.2.2 β 受体阻滞剂 因长期持续性交感神经系统的过度激活和刺激, 导致具有调节慢性心力衰竭功能的心肌 β_1 受体下调及功能降低, 通过 β 受体阻滞剂的治疗可恢复 β_1 受体的正常功能, 使之上调。在 CIBISI^[17]、COPERNICUS^[18]、BEST^[19] 等几个大型临床试验结果中显示出, 在应用 ACEI 和利尿剂的基础上加用 β 受体阻滞剂可改善患者的临床症状, 降低病死率和住院率^[20]。但在使用 β 受体阻滞剂治疗心衰时, 需达到目标剂量或最大耐受剂量^[21], 从而发挥其最佳疗效。

2.2.3 醛固酮受体拮抗剂 醛固酮对心肌重构, 特别是对心肌细胞外基质促进纤维增生的不良影响独立和叠加于 Ang II 的作用。衰竭心脏其心室中的醛固酮生成及活化增加, 且与心衰严重程度成正比。长期应用 ACEI 或 ARB 时, 初始醛固酮降低, 随后即出现“逃逸现象”。因此, 加用醛固酮受体拮抗剂可抑制醛固酮的有害作用, 对心衰患者有益。且被循证医学证实能进一步降低心衰患者病死率, 尤其是重度心衰患者(心功能 III~IV 级)^[22]。

2.2.4 正性肌力药物 通过抑制衰竭心肌细胞中的 Na^+/K^+ -ATP 酶, 使细胞内 Na^+ 水平升高, 促进 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换, 从而提高细胞内 Ca^{2+} 水平, 进而发挥正性肌力作用^[23]。该类药物能够改善心衰患者的心功能, 减少患者因心衰住院次数。有资料证明长期应用地高辛对病死率影响为中性, 是唯一一种被证实不会增加病死率的正性肌力药物, 使用地高辛也可使患者住院率和因进行性心衰而死亡的患者减少。该类药物的禁忌症为窦房传导阻滞, II 度及以上房室传导阻滞无永久起搏器保护的患者^[24]。

2.2.5 新型药物

2.2.5.1 伊伐布雷定 该药是心脏窦房结起搏电流(I_f)的一种选择性特异性抑制剂, 以剂量依赖的方式抑制 I_f 电流, 降低窦房结发放冲动的频率, 从而降低心率。由于心率减慢、舒张期延长、冠状动脉血流量增加, 可产生抗心绞痛和改善心肌缺血的作用。2016ESC 急性慢性心衰诊疗指南^[16]中提示经过使用目标剂量或最大耐受量的 β 受体阻滞剂, ACEI 或 ARB 和醛固酮拮抗剂充分治疗后仍有症状的 LVEF<35%且窦性心率 ≥ 70 次/min 的患者, 应考虑使用伊伐布雷定降低心衰患者住院与心血管死亡风险。

2.2.5.2 左西孟旦 是一种新型的钙离子增敏剂, 为强心药的一种, 能够增加心肌收缩力而不增加细胞内钙离子的浓度^[24]。左西孟旦属于 II 型钙离子增敏剂及钾通道开放剂, 其正性肌力作用可使心肌收缩力增强, 降低前后负荷, 而不影响舒张功能。有研究显示, 左西孟旦对于心衰患者可改善呼吸困难, 体液潴留等状况, 并且心脏发生恶化事件

比例明显较低^[25]。

2.2.5.3 托伐普坦 该药是一种血管加压素 V₂ 受体拮抗剂, 通过拮抗血管加压素, 抑制肾脏集合管对水的重吸收, 在排水的同时不会引起钠的丢失, 可迅速消除组织水肿并维持血容量的稳定。适用于存在液体潴留且对传统利尿剂效果不佳和合并低钠血症, 顽固性水肿及有肾功能损害倾向的患者^[26-27]。

2.2.5.4 缬沙坦脑啡肽酶抑制剂(LCZ696) 该药可抑制 RASS(作用类似于 ARB 缬沙坦), 同时抑制中性内啡肽酶(NEP)降解, 从而使体内 B 型利钠肽(BNP)水平升高, 后者具有广泛的生理作用, 包括排钠利尿、扩血管、阻断 RASS、抑制交感神经系统、抑制心肌细胞肥大增殖等。在 2016ESC 心衰指南中进一步提升了其地位, 经过 ACEI, β 受体阻滞剂与醛固酮受体拮抗剂充分治疗后仍有 LVEF 降低症状的心衰患者推荐使用缬沙坦脑啡肽酶抑制剂(LCZ696)替代 ACEI, 以进一步降低因心衰住院与死亡风险^[16]。

2.2.6 其他药物

2.2.6.1 血管扩张剂 如肼屈嗪、硝酸酯类和钙拮抗剂等, 在理论上和实验研究中均有良好的扩张血管作用, 可显著降低心脏的前后负荷, 有利于心脏做功。但此类药物虽短期内可减轻心衰症状, 可长期预后未见明显改善, 且此类药物所致的神经内分泌激活作用对心衰的病理生理过程及心衰的发展有不利的影响^[28]。

2.2.6.2 奈西立肽 奈西立肽是基因工程技术合成的与人脑钠肽(BNP)完全相同的重组产物, 具有降低肺毛细血管楔压、全身血管阻力、增加心脏指数和排钠利尿作用, 还能在不影响 RASS 的情况下降低血浆醛固酮水平^[29]。但目前尚不推荐慢性心衰患者间断性或持续性使用。

2.2.6.3 重组人脑利钠肽 rhBNP(新活素) rhBNP 是一种利用 DNA 基因重组技术, 以大肠杆菌为生产菌种而制成的冻干粉针剂, 与内源性脑利钠肽具有相同的氨基酸排序、空间结构和生物活性。在 2014 年中国心力衰竭诊断和治疗指南中指出, rhBNP 并非单纯的血管扩张剂, 而是一种兼具多重作用的药物, 有一定的促进钠排泄和利尿作用, 还可抑制在心力衰竭的发病过程中 RASS 和交感神经系统的过度激活^[30]。

2.2.6.4 心力衰竭代谢治疗药物 治疗心衰的代谢类药物主要原理是促进心肌糖代谢, 减少了心肌细胞对脂肪酸的摄取与氧化, 并降低了循环脂肪酸水平, 使心肌细胞对氧的需求相对减少, 并减轻氢离子及自由基的积聚, 达到改善心肌能量代谢, 缓解心衰进程的目的^[31]。目前此类药物包括脂肪酸氧化抑制剂曲美他嗪, 促进葡萄糖氧化的双氯乙酸, 脂肪酸氧化促进剂左旋卡尼汀及可直接补充能

量的磷酸肌酸和辅酶 Q10。

2.2.6.5 中成药 中成药在慢性心衰治疗中应用较多,但缺乏以终点事件和不良反应为评价指标的多中心、大样本临床研究,远期疗效和安全性尚待进一步评价。目前在现有临床研究的基础上,治疗心衰证据较多的中成药包括:芪苈强心胶囊、芪参益气滴丸、心脉隆注射液、生脉注射液或生脉饮口服液,参附注射液,参麦注射液等^[32]。

2.3 非药物治疗 近年来,随着心衰的基础理论和研究不断发展和完善,慢性心力衰竭的非药物治疗已被逐步应用于临床。

2.3.1 心脏再同步化治疗(CRT) NYHA III~IV 级伴低 LVEF 的心衰患者,其中约 1/3 有 QRS 时间延长 >120 ms,这种心室传导异常的心电图表现,常被用以确定心衰患者存在心室收缩不同步^[23]。CRT 通过增加左室充盈时间,减少不同步收缩,减轻二尖瓣反流达到治疗慢性心衰的目的。近年来,为了提高 CRT 的反应率,进一步提出了多位点起搏、左室心内膜起搏及无导线左室心内膜起搏等概念。目前 CRT 已成为当下心力衰竭非药物治疗心力衰竭的一线选择。CRT 作为药物治疗的替代和辅助,是顽固型及难治型心衰治疗史上的一大转机,但目前适应症范围,评价手段,参数确定,最佳电极位置的放置等问题尚有待进一步临床研究^[33]。

2.3.2 植入型心律转复除颤器(ICD) 当心衰患者经过合理药物治疗,症状能够控制,且未达到心衰 CRT 治疗指征时,心衰合并心律失常的器械治疗主要是针对心律失常而采取的治疗。目前,ICD 治疗可降低心脏性猝死的一级和二级预防患者的发生率。全皮下 ICD(S-ICD)和可穿戴式 ICD(WCD)是近年发展的新技术^[34]。2016 ESC 心衰指南中推荐以下患者接受 ICD 治疗,以预防猝死并延长生命:(1)发生急性心肌梗死至少 40 天后,缺血相关性无症状性左室收缩功能异常(LVEF $\leq 30\%$)的患者;(2)经过最佳药物治疗后无症状性非缺血性扩张型心肌病(LVEF $\leq 30\%$)的患者。

2.3.3 心肌细胞的增殖与再生 既往的研究认为,心肌细胞属于不可再生细胞,但最新研究发现,调节细胞周期可刺激成年的心肌细胞增殖与再生^[35]。干细胞是一种具有自我更新和分化潜能的细胞,可分化形成任何类型的组织和器官。有研究数据表明,干细胞治疗可以成为缺血性心衰治疗的新策略^[36]。干细胞直接注入损伤区域可促进血管生成,挽救濒死的心肌,此外,干细胞和祖细胞通过旁分泌释放的细胞因子可以降低心肌细胞的凋亡,或通过刺激心肌组织来源的干细胞来增加心肌细胞再生,改善心肌梗死后心功能^[27]。

2.3.4 基因治疗 心衰时,心肌细胞膜上受体、细胞内信号转导系统、Ca²⁺ 调节及细胞生长和凋亡调

控机制等发生一系列改变,从而出现以心肌收缩和舒张功能不全为特征的临床综合征。由于基因表达及其调控异常是包括心衰在内的多种心血管疾病的本质性病理改变,借助于基因载体把外源基因导入靶细胞,通过目的基因的表达式来替代、修正、增强或抑制病变或异常的基因,从而有可能从根本上治愈心衰^[23]。但目前基因治疗尚处于动物实验阶段,其转染率低,表达不稳定,靶向不强等问题尚待解决。

2.3.5 心脏移植 对经过优化内科治疗及常规心脏手术无法治愈的终末期心力衰竭患者,心脏移植将成为终末期心衰的一种有效治疗手段。但心脏供体来源有限、心脏保存时缺血、移植后出现再灌注损伤、移植手术难度大、费用昂贵及移植后排斥反应等因素,导致心脏移植临床应用受限。如何提高心脏移植的存活率,减少移植相关并发症,是目前亟需攻克的难题。

3 总结与展望

慢性心力衰竭是所有不同类型心血管疾病的终末阶段,治疗较复杂,但现今药物治疗及非药物治疗联合应用大大提高了心衰患者的生存率,降低了恶性心血管事件的发生率,提高了心衰患者的生存质量。相信伴随着临床和基础研究的紧密结合和不断深入,心衰的预防及治疗将有更广阔的发展前景,为心衰患者带来生命的曙光。

参考文献

- [1] Wang W, Hu SS, Kong LZ, et al. Summary of Report on Cardiovascular Diseases in China, 2012[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2014, 27(7): 552-558.
- [2] 王文, 朱曼璐, 王拥军. 《中国心血管病报告 2012》概要[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(6): 408-412.
- [3] Gandhi PU, Testani JM, Ahmad T. The Current and Potential Clinical Relevance of Heart Failure Biomarkers[J]. Curr Heart Fail Rep, 2015, 12(5): 318-327.
- [4] Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(4): 439-451.
- [5] Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting[J]. BMJ, 2015, 350: h910.
- [6] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients[J]. Circulation, 2004, 110(15): 2168-2174.
- [7] Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure(ADEF): a systematic review[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(4): 507-519.
- [8] Melman YF, Shah R, Danielson K, et al. Circulating

- MicroRNA-30d Is Associated With Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure and Regulates Cardiomyocyte Apoptosis; A Translational Pilot Study [J]. *Circulation*, 2015, 131 (25): 2202-2216.
- [9] 何显菁. 心力衰竭发病机制、诊断及治疗的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(7): 1-8.
- [10] Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15: 92.
- [11] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (37): 2541-2619.
- [12] Jolicœur EM, Dunning A, Castelvécchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (19): 2092-2100.
- [13] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- [14] 赵文玉, 徐娟, 韩宏华, 等. 慢性心力衰竭的治疗进展[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(3): 940-941.
- [15] Mohamed T, Ang YS, Radzinsky E, et al. Regulation of cell cycle to stimulate adult cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration [J]. *Cell*, 2018, 173, (1): 104-116.
- [16] Ponikwskip, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [17] CIBIS II Investigations and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS- II): a randomized trial [J]. *Lancet*, 1999, 353(1): 9-13.
- [18] The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(2): 1651-58.
- [19] The β -Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A Trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(2): 1659-67.
- [20] 金兰. 慢性心衰的药物治疗 [J]. *中国实用内科杂志*, 2004, 24(1): 11-3.
- [21] 王喆. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》解读 [J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(5): 454-456.
- [22] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spirinolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigations [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 709-717.
- [23] 陈玥竹. 慢性心衰的诊断、药物及非药物治疗进展. *中国心血管病研究*, 2014, 12(4): 354-359.
- [24] Sato S, Talukder MA, Sugawara H, et al. Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca^{2+} transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. *Mol Cell Cardiol*, 1998, 30: 1115-1128.
- [25] Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical of patients with acutely decompensated heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 103-111.
- [26] Konstam MA, Gheorghiade M, Jr BJ, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial [J]. *Digest of the World Core Medical Journals*, 2007, 297 (12): 1319-1331.
- [27] Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, et al. Effects of Tolvaptan on Volume Overload in Japanese Patients with Heart Failure: Results of a Phase II, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallelgroup Study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(1): 19-31.
- [28] 黄峻. 慢性心力衰竭治疗的基本理念: 过去、现在和未来 [J]. *天津医药*, 2016, 44(8): 929-931.
- [29] 刘纪改, 李晓鲁, 王光海, 等. 重组人脑利钠肽对老年急性失代偿心力衰竭患者血浆脑利钠肽浓度和临床疗效的研究 [J]. *中国老年医学杂志*, 2009, 28(1): 61-62.
- [30] Zhou Z, Zhou Y, Xie Y, et al. Effect of rhBNP on patients with decompensated heart failure [J]. *Journal of Cardiovascular & Pulmonary Disease*, 2008, 27(5): 261-263.
- [31] 张军芳, 王磊, 魏聪, 等. 慢性心力衰竭能量代谢重构与治疗进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(4): 1115-1117.
- [32] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2016, 14(3): 225-232.
- [33] 刘丹, 何涛. 缺血性心力书按揭的非药物治疗进展. *山东医药*, 2018, 58(33): 91-93.
- [34] 董洪玲, 王中鲁, 张亮, 等. 慢性心力衰竭的治疗进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(2): 246-248.
- [35] Katarzyna R. Adult stem cell therapy for cardiac repair in patients after acute myocardial infarction leading to ischemic heart failure: an overview of evidence from the recent clinical trial [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2017, 13 (3): 223-231.
- [36] Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's [J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(6): 624-630.

(收稿日期: 2019-06-09)