

· 专题笔谈 ·

舒张性心力衰竭的研究现状

张凤如

心力衰竭(heart failure, HF)已成为本世纪心血管疾病的流行病,一个世界性的公共健康问题,无论收缩功能障碍性心力衰竭(systolic heart failure, SHF)还是舒张功能障碍性心力衰竭(distolic heart failure, DHF)都是如此。以往几十年对 SHF 的研究远较对 DHF 的研究深入,其实 DHF 的患病率和死亡率(尤其是老年人)可能比我们所认识的要高得多。

DHF 是指患者左心室收缩功能正常或接近正常,而以心肌松弛性和顺应性障碍为主,临床上以肺淤血为主要表现的一种充血性心力衰竭,且往往发生于 SHF 之前。

1 DHF 的流行病学及其相关危险因素

DHF 的发病率根据不同的流行病学资料,在不同的年龄相差甚大,为 13%~74%。随着年龄的增加,发病率逐渐增加,尤其是>75 岁的老人,老年妇女更为常见,平均 40%。这比我们以往认为的发病率要高。预计随着社会人口的老龄化,其发病率还将上升。

来自 Framingham 及 WHO-MONICA 的研究表明,DHF 的主要相关危险因素为高血压及缺血性心脏病,尤其是前者在 DHF 的临床前阶段已有心脏舒张功能的影响,而后者对收缩功能的影响更为显著。值得一提的是糖尿病和肥胖作为 DHF 的一个重要相关危险因素往往被忽略,并且有着年龄和性别的特别相关,近年来呈戏剧性的增加。最近完成的一项 2042 例 ≥45 岁患者的研究表明,伴有 DHF 的比例为 44%。

2 DHF 新近的临床试验

2.1 CHARM(保存 CHARM-preserved) 试验是

收稿日期:2006-06-06

作者单位:200025 上海市,上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

作者简介:张凤如,女,1956年5月生,天津市人,医学硕士,主任医师,教授。Tel:021-64370045-665256,13916354272

万方数据

评估坎地沙坦对 DHF 患者死亡率及发病率影响的第一个大型的多中心试验,入选了 3000 多例患者,平均随访 36.6 个月,遗憾的是该结果没有发现坎地沙坦有明显的益处,其主要终点心血管死亡或因心力衰竭入院,在坎地沙坦组 333 例(22%)与安慰剂组 366 例(24%)患者中无显著差异。

2.2 SENIORS 试验(The Study of Effects of Neivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure) 是用以评价选择性的 β_1 受体阻断剂(伴有血管扩张作用)对 DHF 患者的影响。其入选 2128 例 >70 岁的患者,其结果显示奈比洛尔明显降低了死亡或因心血管原因的再住院主要终点,治疗组 332 例(31.1%),而对照组 375 例(35.3%)。但该试验中入选了部分左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) <35% 的患者,其结果不能完全归于对 DHF 的作用。

2.3 PEP-CHF 试验(The Perinodopril for Elderly Persons with Chronic Heart Failure) 是用以评价群多普利的影响。入选了 >70 岁的老年患者 1000 例。遗憾的是,与 SENIORS 试验相同,它不是一个完全的 DHF 的试验,因此结果很难说明对 DHF 的影响。

2.4 I-Preserve 试验(The Irbesartan in Heart Failure with Preserved LVEF) 是评价伊贝沙坦对 DHF 患者的影响。该试验入选了 >60 岁的 4100 例患者,LVEF ≥45%,NYHA II-IV 级,其主要终点为死亡率和心血管住院,此研究正在进行中,我们将关注其结果。

2.5 NHLBI 试验(The National Heart, Lung and Blood Institute) 是观察醛固酮受体拮抗剂螺内酯对 DHF 患者的作用,预计将入选 4000 例 ≥50 岁的患者,LVEF ≥45% 而临床上伴有心衰的表现。终点为心血管死亡加上因心衰住院。该研究去年刚开始,结果尚不得而知。

3 舒张功能不全时的病理变化

从超微结构上看细胞外基质(extracellular matrix, ECM),特别是相应的纤维是影响心肌收缩和舒张的重要结构。由于某种疾病导致细胞受损,心肌的重构常有心肌细胞因子和ECM的变化,如成纤维细胞的增加及胶原的改变,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活促进了血管周围胶原的增大。因此,ECM常被看作是有活力的实体,在心肌适应生理和病理应激的过程中发挥了基本作用。在病理情况下,某些因子如脑钠肽(brain natriuretic peptide)、金属蛋白酶等被激活,使平衡金属蛋白酶活性的组织抑制因子失去平衡,而ECM则频繁更新和扩展。金属蛋白酶上调引起的胶原破坏导致了细胞的排列紊乱和收缩功能减退;另一方面,由于胶原的沉积超过其降解,促使心肌发生纤维化,导致心肌舒张功能减退。根据超声所见,可以假设两种对立的病理情况:第一是当胶原丢失时(例如急性心肌梗死后),心肌细胞的支持结构减少,导致心肌收缩力的降低;第二是当引起心肌纤维化的主要纤维积聚时会限制心肌的收缩和舒张功能。在这个过程中,不仅胶原的总量是决定左心室舒张功能的主要因素,其他比如胶原纤维相互交错的分布,组织结构的无序排列以及Ⅰ类胶原与Ⅱ类胶原的比例等都起着不可忽视的作用。

至于其他在超声心动图所见的心脏收缩及舒张过程中的病理改变,多已熟知,因在以往屡有报道。

4 DHF 的诊断

迄今国际上尚无DHF诊断的统一标准,这对广大的临床医师来说的确困难不少,因为DHF也单独存在,也可与SHF同时存在。ACC/AHA最早提出的DHF的诊断是基于有心力衰竭的症状和体征,但LVEF正常,又排除明显瓣膜病变(通过超声心动图检查)的这样一种表现。

后来欧洲心脏病协会提出以下DHF的诊断标准:①有心力衰竭的症状或体征,如劳累后呼吸困难、阵发性夜间呼吸困难、肺部啰音或肺水肿,心肺运动试验($VO_2 \max < 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$);②左室收缩功能正常或轻度降低及心脏大小正常, $LVEF > 45\%$ 和左室舒张末期内径正常($< 3.2 \text{ cm/m}^2$)或

左室舒张末期容量正常($< 102 \text{ ml/m}^2$);③超声心动图或心导管显示左室松弛性、充盈压、舒张期僵硬异常。并强调以上3点必须全部具备。

2001年5月,我国第三届全国心力衰竭会议对DHF的诊断标准再次进行了修订。为了方便基层医务人员的操作,特将标准简化为:①临床上存在可导致左心室舒张功能障碍的心血管疾病;②有呼吸困难等左心衰竭的症状;③体检和X线检查显示肺淤血;④左心室不大或稍大, $LVEF > 50\%$ 。

值得一提的是近年来对血浆脑钠肽水平在DHF的变化引起了极大的兴趣。无论是SHF还是DHF时,脑钠肽都明显地升高,它又可用于鉴别是心脏疾病引起的呼吸困难还是其他原因(如肺部疾病)引起的呼吸困难。Yamaguchi等的研究表明,若收缩功能正常而脑钠肽明显升高可能是DHF最重要的指标。

5 DHF 的治疗

虽然前面提到有若干个多中心关于DHF治疗试验的结果,但尚不能确定某种药物肯定可改善DHF的长期预后。

5.1 DHF基本病因的治疗 积极治疗导致DHF的危险因素或原发病,对阻止或延缓DHF进展是至关重要的,如高血压、左心室肥厚、心肌缺血、糖尿病等。此外,有些相关因素如贫血、心动过速、肥胖及肺部疾病都会加重DHF的症状,应一并予以重视。

5.2 利尿剂及硝酸酯类 这两类药物均可降低左心室充盈压而不明显减少心输出量,前者对左心室肌无直接作用,后者主要是通过释放一氧化氮而改善左室松弛。对高血压伴肺水肿者往往需静脉给予利尿剂及硝酸酯类药物。

5.3 钙拮抗剂 钙拮抗剂是我们熟知的药物,在扩张血管降低血压的同时可改善心肌缺血,故有利于舒张期心室的做功,其中维拉帕米还被证实可增加运动耐量,可用于DHF的治疗。

5.4 β 受体阻滞剂 可通过降低血压、减慢心率、降低心肌耗氧来改善心肌供血,长期使用可逆转左室肥厚及重构,改善左室松弛性及顺应性,从而改善心脏的舒张功能,已被用于DHF的治疗。前面提及的SENIORS研究是较新的 β 受体阻滞剂治疗DHF的试验。

5.5 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)与血管紧张素受体阻滞剂(ARB) 这两类药物均可通过阻断

肾素-血管紧张素受体及其产物降低血压,同时还能减少细胞间胶原体积及纤维化而改善心室松弛性及顺应性,直接或间接地改善左室舒张功能及运动耐量。最近发表的两个大样本的随机试验结果显示 ACEI 及 ARB 与安慰剂相比能够延缓 DHF 的发生,减少再住院。

5.6 醛固酮抑制剂 已知醛固酮的增加可刺激心肌及血管纤维化,造成心衰患者的疾病恶性循环。非选择性的醛固酮抑制剂如螺内酯及选择性的醛固酮抑制剂如依普利酮可通过降低心肌纤维化延缓左心室肥厚而改善心脏功能,但这些作用仅是在那些心肌梗死后严重收缩功能不全的患者中看到,理论上应对 DHF 也是有益的,这种有益的作用尚待大规模的临床试验进一步证明。

6 DHF 的预后

DHF 的预后要比我们以往认为的相差许多,其

1 年的住院率接近 50%,其死亡率尽管低于 SHF,但 1 年的死亡率为 5%~8%,3 年的死亡率为 23%。CHARM 研究入选了有 NYHA II~IV 级心衰症状但 LVEF>40% 的 3025 例患者,平均随访 3.5 年,约 18%(279/1509) 的患者因心衰恶化再住院,而对照组仅 4.2%(63/1509)。也有的研究高达 25% 患者因症状加重需住院。

下列因素预示 DHF 的死亡率较高:①老年,>70 岁的老年患者死亡率与 SHF 接近;②NYHA IV 级,同时伴有 LVEF 的降低;③冠心病,尤其是那些高缺血负担的患者;④糖尿病伴周围血管病变或肾功能损害者。

总之,尽管 DHF 还有许多问题有待解决,但已有了很大的进展。我们相信随着对 DHF 病理生理研究的不断深入,必将使我们对 DHF 有更充分的认识,从而寻找到更好的治疗措施。

• 专题笔谈 •

老年舒张性心力衰竭与左房扩大的关系

付研 王大为

舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)是一组具有心力衰竭的症状和体征、射血分数正常或轻度受损而舒张功能异常的临床综合征。在心力衰竭患者中有 20%~40% 为舒张性心力衰竭,单纯舒张性心力衰竭患者年死亡率为 8%~17%,是收缩性心力衰竭患者年死亡率的 50%。很多基础疾病如高血压病、冠心病、糖尿病、肥厚型心肌病、心肌淀粉样变性等,可通过不同机制(引起心

肌肥厚、心肌纤维化、心肌缺血和心肌浸润性病变等)导致心脏舒张功能不全,而高龄所带来的心血管生理变化也是其中一个重要的独立因素。

DHF 的发生发展与患者的年龄有密切关系,在老年人中发病率和死亡率很高,是严重危害老年人身体健康的重要疾病。年龄对舒张功能的影响大于对收缩功能的影响,年龄增高与神经递质、心肌结构和心肌僵硬等多种因素有关。有报道,在 60 岁以下患者舒张性心衰的发生率为 15%~25%,在 60~70 岁患者的发病率为 35%~40%,而 >70 岁患者的发病率则高达 50%,这进一步说明 DHF 的发生随年龄而增加。

收稿日期:2006-05-22

作者单位:100730 北京市,首都医科大学附属北京同仁医院急诊科

作者简介:付研,女,1956 年 11 月生,黑龙江哈尔滨市人,医学学士,主任医师,教授,科主任。Tel:010-65246569