

# 心力衰竭诊治进展

苗连海 王峰

合肥市第三人民医院老年病科, 合肥 230022

**[摘要]** 心力衰竭(心衰)发病率高且呈不断增长态势, 患者的5年病死率已与恶性肿瘤患者相仿, 已成为重大公共卫生问题。本文自心衰的国内流行病学现状、发病机制、诊断以及治疗四个层次, 就心衰的诊治进展进行综述。

**[关键词]** 心力衰竭; 诊断; 治疗; 进展

中图分类号: R541.6 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2018)02-014-03

DOI: 10.11876/mimt201802006

流行病学调查表明, 全世界心衰患者约为2250万, 欧洲心衰患病率约为2%~3%<sup>[1]</sup>, 截止2013年, 美国心衰患病率约为1.5%~2.0%, 预估这一数字至2030年将增加25%以上<sup>[2]</sup>。心衰患者5年病死率为50%, 而10年病死率超过90%<sup>[3]</sup>。因此, 全面了解心衰的发病机制及诊治策略, 对于进一步探索诊疗思路、减轻家庭及社会经济负担、改善患者生存率及生活质量均意义重大。本文对近年来心衰的诊治进展作一综述。

## 1 国内流行病学现状

2017年6月发布的《中国心血管病报告(2016)》指出, 在对10省市20个城市超过1.5万人调查后, 估算目前我国心衰患病率为0.9%~1.4%, 患病人数达到450万, 虽然心衰病死率呈下降趋势, 但随着年龄的上升, 人群心衰患病率显著增加<sup>[4]</sup>。林乐语<sup>[5]</sup>对北京地区急诊心力衰竭患者三年预后、治疗现状进行追踪, 患者3年全因死亡率为47.22%, 3年心血管事件发生率61.08%, 3年心衰再住院率51.63%。阜外医院张健等<sup>[6]</sup>在J Card Fail杂志公布中国心衰注册目前国内心衰登记研究报告显示, 我国心衰患者平均年龄为(66±15)岁, 其中男性占比54.5%, 纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级者占比为84.7%。除此之外, 近年来国内心衰患者的病因构成也发生了明显变化, 瓣膜病占比逐渐下降, 高血压、冠心病、慢性肾脏病成为心衰的主要病因, 其占比分别为54.6%、49.4%、29.7%<sup>[7]</sup>。

## 2 心衰发病机制研究进展

临床关于心衰发病机制的研究主要经历了三个阶段。由二十世纪四十至六十年代的“心-肾”理论<sup>[8]</sup>。向“心-循环”理论演变<sup>[9]</sup>。二十世纪九十年代“神经内分泌激活和心室重构”理论出现<sup>[10]</sup>, 基于此理论, 心衰的治疗原则由改善短期血流动力学异常逐渐转变为通过长期生物学策略修复衰竭心肌<sup>[11]</sup>。在这一理论的指导下, 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物、β-受体阻滞剂类药物成为心衰的治疗首选, 同时, 利尿剂、地高辛、醛固酮受体拮抗剂、盐皮质激素受体拮抗剂等辅助药物在进入了心力衰竭的常用治疗药物选择范畴<sup>[12]</sup>。

## 3 心衰的诊断进展

HFSA心衰指南根据LVEF变化, 将心衰分为射血分数降低的心衰(HFrEF)、射血分数中间范围的心衰(HFmrEF)、射血分数保留的心衰(HFpEF)共三种类型<sup>[13]</sup>。其后B型钠尿肽(BNP)确立为心衰的重要诊治生物标志物<sup>[14]</sup>。除此之外, 多种生物标志物开始做为心衰的诊治参考指标, 如呼出气体中丙酮含量的上升诊断心衰的灵敏度约为85%, 且丙酮含量的变化能够为患者心功能分级的判断提供客观参考<sup>[15]</sup>; 神经内分泌激素及炎症因子对于预测患者全因病死率、再住院率有着重要意义<sup>[16]</sup>; 微小RNA(miR)-21、miR-29b、miR-129等表达上调以及miR-30、miR-182、miR-526表达下降与心衰患者心肌肥厚增殖过程密切相关, 且miR-182已被证实可用于心血管疾病患者预后的评估<sup>[17]</sup>; 监测心衰患者和肽素水平亦可有效指导预后质量的预测<sup>[18]</sup>。

## 4 心衰的治疗进展

### 4.1 非药物治疗

**4.1.1 器械治疗** 短期机械循环支持、长期左心室辅助装置、心脏再同步化等器械被用于慢性心衰患者的晚期治疗<sup>[19]</sup>。行短期机械循环支持以稳定血流动力学状态、中止或逆转器官衰竭, 对于多数患者有着重要价值。由于短期机械循环支持的出血风险较高, 治疗期间应强调抗凝药物的规范使用<sup>[20]</sup>。长期左心室辅助装置能够为慢性心衰患者心脏移植提供过渡时机。心脏再同步化治疗主要通过调整患者左右心室运动节律、恢复心脏电机械运动同步, 发挥逆转心室重构的作用, 但对于合并严重三尖瓣反流、右心功能不全者, 该法效果有限, 故该技术常用于合并左束支传导阻滞及宽QRS波群的治疗<sup>[21]</sup>; 作为心衰患者心源性猝死一级预防的设备, 植入埋藏式除颤仪可使老年患者获益, 但对于女性患者或合并终末期肾衰竭患者而言, 其治疗效果有待提高<sup>[22]</sup>。

**4.1.2 干细胞治疗** 医学界对心脏认识逐渐更新, 心脏不再被认为是单纯有丝分裂后的器官, 而是具有自我更新能力的器官: 成人25岁时, 心脏分裂产生心肌细胞的能力为1%, 虽然这一数字在75岁时降至0.45%, 但心脏具备的再生能力仍值得重视<sup>[23]</sup>。在动物试验中, 胚胎源性心肌细胞

已被证实可有效提高缺血心肌功能,此外,临床试验亦显示,冠脉内注射骨髓源性细胞可使冠心病合并心衰患者梗死面积缩小30%以上<sup>[24]</sup>。因此,干细胞治疗心衰的研究兴起。

## 4.2 药物治疗

**4.2.1 血管紧张素转化酶抑制剂** ACEI治疗心衰主要通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、作用于缓激肽系统两种机制<sup>[25]</sup>。多项荟萃分析表明,ACEI类药物在改善患者心衰症状、提高生活质量、恢复活动耐受度、丰富活动形式等方面发挥了积极作用<sup>[26-27]</sup>。我国心衰指南亦明确指出,除禁忌证或不能耐受的情况下,所有心衰患者均应终生接受ACEI治疗<sup>[28]</sup>。

**4.2.2 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂** ARB类药物可抑制血管收缩、水钠潴留、组织增生、胶原沉积、细胞坏死凋亡,故可有效防止和逆转心肌肥厚、心肌重塑与心肌纤维化,此外,ARB还可间接抑制交感神经系统兴奋性,从而降低循环内儿茶酚胺浓度,调控反射性心动过速与继发性去甲肾上腺素增高<sup>[29]</sup>。国外随机安慰剂对照试验就ARB与安慰剂治疗重度症状性心衰的效果进行了对比,发现ARB类药物可使患者心血管相关死亡风险下降16%<sup>[30]</sup>,另一项长期随访研究也证实了ARB类药物在改善患者运动耐力与生活质量方面的积极作用<sup>[31]</sup>。

**4.2.3  $\beta$ -受体阻滞剂** 由于 $\beta$ -受体阻滞剂较强的负性肌力,既往临床一般禁止将其作为心衰的首选治疗药物,且早期研究指出 $\beta$ -受体阻滞剂可增加患者心衰发生风险<sup>[32]</sup>。随着 $\beta$ -受体阻滞剂药理学研究的不断深入,已有多项随机对照临床试验证实 $\beta$ -受体阻滞剂在改善心功能、抑制心室重塑方面的积极作用<sup>[33]</sup>。因此,指南已将 $\beta$ -受体阻滞剂作为心衰治疗的I类A级建议用药:对于接受ACEI、利尿剂或强心剂治疗的患者,若其血流动力学稳定、血压>90/60 mmHg, $\beta$ -受体阻滞剂的应用具有安全性<sup>[34]</sup>。

**4.2.4 醛固酮受体拮抗剂** 心衰发生时,心室醛固酮生成及活性上升,促进水钠潴留、刺激成纤维细胞产生胶原和促进间质纤维化作用,且醛固酮受体复合物的生成还可诱发钠-钾离子交换失衡,导致心律失常的发生<sup>[35]</sup>。然而,ACEI对醛固酮的抑制存在时效性,多数患者在接受ACEI治疗2~3个月后会发生醛固酮逃逸现象,其治疗效果受到明显影响。一项国外研究选取1663例心衰患者,就醛固酮受体拮抗剂螺内酯的治疗效果进行了对照分析,发现螺内酯可将患者死亡相对危险度下调30%,患者因心衰恶化再住院的风险也下降35%以上<sup>[36]</sup>;同时,另一项评估依普利酮治疗左室收缩功能障碍的临床研究亦发现醛固酮受体拮抗剂在改善患者心功能、下调胶原转化标志物水平等方面发挥的重要作用<sup>[37]</sup>。该类物质常见不良反应包括高钾血症、肾功能恶化、男性乳房发育及乳房不适等,故用药期间应密切监测患者电解质、肾功能变化。

**4.2.5 利尿剂** 尽管目前心衰治疗已转向神经内分泌治疗模式,但利尿剂在心衰的治疗中仍是不可或缺的药物。由于ACEI、 $\beta$ -受体阻滞剂等药物均无强效控制液体潴留效果,对于合并液体潴留的患者利尿剂是唯一控制液体潴留症状的有效药物<sup>[38]</sup>。短期研究发现利尿剂能够明显降低静脉压、改善肺淤血、减轻外周水肿;中期研究亦证实了利尿剂在改善临床症状、恢复心功能等方面的积极作用。

**4.2.6 地高辛** 最新研究认为,地高辛治疗心衰的机制并非局限于正性肌力,其降低神经内分泌系统活性的药理机制也产生了重要作用<sup>[39]</sup>。目前地高辛是唯一被认定为有效

治疗心衰的正性肌力药物,对于伴有房颤的心衰患者而言,地高辛的应用证据为I类C级;对于窦性节律患者而言,地高辛的应用证据为II a类B级,但其在改善左室功能、缓解临床症状、降低心衰恶化住院率方面发挥的作用已得到广泛肯定<sup>[40]</sup>。此外,亦有学者指出,地高辛与 $\beta$ -受体阻滞剂联合应用,能够在短时间内达到较好的心室率控制效果,且减少地高辛用量,有助于确保患者耐受性与治疗安全性<sup>[41]</sup>。

**4.2.7 其他药物** 以伊伐布雷定为代表的选择性窦房结If通道特异性抑制剂可将收缩性心衰患者窦性心律控制在55~65次/min,是一种不影响心肌收缩功能的降心率药物<sup>[42]</sup>;以左西孟旦为代表的钙增敏剂,被认为可有效下调肺动脉压、肺毛细血管楔压以及外周血管阻力,从而降低心脏前后负荷、促进冠状动脉扩张,改善心肌缺血状态,且其不良反应发生率仅为5%<sup>[43]</sup>。除此之外,有研究发现维生素D缺乏者心衰病死率是维生素D正常者的3.5倍,动物试验亦观察到维生素D缺乏与心肌肥厚增生的相关性,而补充维生素D可能通过降低肾素活性发挥心衰治疗作用<sup>[44]</sup>。

**4.2.8 中药治疗** 临床不乏中药治疗心衰的报道,包括温阳利水活血法<sup>[45]</sup>、补益心气法<sup>[46]</sup>等。除方剂外,一项荟萃分析显示,成药麝香保心丸联合其他药物治疗慢性心力衰竭的临床效果显著<sup>[47]</sup>。

## 参考文献

- [1] MCMURRAY J J V, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [2] DAMY T. Heart failure, progress and challenges[J]. *Soins*, 2017, 62(820): 20-21.
- [3] PITT B, PFEFFER M A, ASSMANN S F, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383-1392.
- [4] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告(2016) [EB/OL]. <http://www.nccd.org.cn/Sites/Uploaded/File/2017/8/%E4%B8%AD%E5%9B%BD%E5%BF%83%E8%A1%80%E7%AE%A1%E7%97%85%E6%8A%A5%E5%91%8A2016%E4%B8%AD%E6%96%87%E7%BC%8872%E7%BC%89.pdf>, 2017-12-20.
- [5] 林乐语. 北京地区急诊心力衰竭患者三年预后、治疗现状及预后危险因素分析[D]. 北京:北京协和医学院, 2016.
- [6] Y ZHANG, J ZHANG, J BUTLER, et al. Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry[J]. *J Card Fail*. 2017,23(12):868-875.
- [7] 解玉水,许建忠,史春志,等. 心力衰竭住院患者的病因谱及危险因素构成分析[J]. *疑难病杂志*, 2012, 11(2):83-85.
- [8] MCKEE P A, CASTELLI W P, MCNAMARA P M, et al. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(26):1441.
- [9] BRAUNWALD E. The war against heart failure: Lancet lecture[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 812-824.
- [10] SACKS C A, JARCHO J A, CURFMAN G D. Paradigm shifts in heart-failure therapy—a timeline[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 989-991.
- [11] KRUM H. 10 Years of progress in HF research -what have we learned?[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(11): 631-633.

- [12] GIORDANO F J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure.[J]. *J Clin Inves*, 2005, 115(3):500.
- [13] LINDENFELD J, ALBERT N M, BOEHMER J P, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline.[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(6):1-194.
- [14] MANT J, ALMOHAMMAD A, SWAIN S, et al. Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute For Health and clinical excellence guideline.[J]. *An Inter Med*, 2011, 155(4):252-259.
- [15] FOX K, FORD I, STEG P G, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091-1099.
- [16] CLARK A L, FONAROW G C, HORWICH T B. Obesity and the obesity paradox in heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56(4): 409-414.
- [17] HEUSCH G, LIBBY P, GERSH B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure[J]. *Lancet*, 2014, 383(9932): 1933-1943.
- [18] LAVIE C J. Emerging trends and current controversies in heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(4): 461-462.
- [19] AKAT K M, MOORE-MCGRIF D V, MOROZOV P, et al. Comparative RNA-sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(30): 11151-11156.
- [20] TSUKAMOTO O, KITAKAZE M. Recent Progress and Next Challenges in the Treatment of Symptomatic Heart Failure in Japan[J]. *Circ J*, 2015, 79(11): 2322-2323.
- [21] VIOLIN J D, CROMBIE A L, SOERGEL D G, et al. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(7): 308-316.
- [22] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8): 628-651.
- [23] LIU Y H, KUHN E N, WU S M. Cardiac progenitor cells: from embryonic to the aging heart[J]. *Aging Health*, 2010, 6(6):679-686.
- [24] ZIAEIAN B, FONAROW G C. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(6): 368-378.
- [25] SHARMA K, KASS D A. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 79-96.
- [26] SENNI M, PAULUS W J, GAVAZZI A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(40): 2797-2815.
- [27] DAMMAN K, TESTANI J M. The kidney in heart failure: an update[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(23): 1437-1444.
- [28] 黄峻. 2014年中国心力衰竭指南基本特点和内容要点 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 34(s2):102-105.
- [29] SEGURA A M, FRAZIER O H, BUJA L M. Fibrosis and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(2): 173-185.
- [30] SLIWA K, HILFIKER - KLEINER D, MEBAZAA A, et al. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(5): 583-591.
- [31] MILFRED-LAFOREST S K, GEE J A, PUGACZ A M, et al. Heart Failure Transitions of Care: A Pharmacist-Led Post-Discharge Pilot Experience[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 60(2): 249-258.
- [32] SQUIRE I B, BARNETT D B. The rational use of beta-adrenoceptor blockers in the treatment of heart failure. The changing face of an old therapy[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49(1):1.
- [33] KLAPHOLZ M.  $\beta$ -Blocker Use for the Stages of Heart Failure[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2009, 84(8):718-729.
- [34] LAVIE C J, SHARMA A, ALPERT M A, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(4): 393-400.
- [35] MEHRA M R, PARK M H, LANDZBERG M J, et al. Right heart failure: toward a common language[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(2): 123-126.
- [36] MOE G W, EZEKOWITZ J A, O' MEARA E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines focus update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(1): 3-16.
- [37] PREMCHAND R K, SHARMA K, MITTAL S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(11): 808-816.
- [38] PONIKOWSKI P, ANKER S D, ALHABIB K F, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide[J]. *ESC Heart Fail*, 2014, 1(1): 4-25.
- [39] GROUP D I. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(8):525-33.
- [40] FANG J C, EWALD G A, ALLEN L A, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(6): 519-534.
- [41] AHMED A, RICH M W, FLEG J L, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial.[J]. *Circulation*, 2006, 114(5):397-403.
- [42] BRANDENBURG V M, REINARTZ S, KAESLER N, et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation[J]. *Circulation*, 2017, 135(21): 2081-2083.
- [43] MEBAZAA A, NIEMINEN M S, PACKER M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial[J]. *Jama*, 2007, 13(4):1883-1891.
- [44] ZITTERMANN A, SCHLEITHOFF S S, TENDERICH G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(1):105-112.
- [45] 程丹, 程晓昱. 益气温阳活血利水法治疗慢性心力衰竭的研究进展 [J]. *中医药信息*, 2016, 33(1): 111-113.
- [46] 张奕奕, 薛一涛, 李焱, 等. 心力衰竭与细胞凋亡及中医药研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(7): 1206-1208.
- [47] 杨柳, 郭毅. 曲美他嗪联合麝香保心丸治疗慢性心力衰竭疗效的 Meta 分析 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(6):644-650.