

心力衰竭防治领域的进展与思考

刘 玥 马晓昌 陈可冀

摘 要 心力衰竭是影响人类寿命的全球性重大健康问题,积极寻求对其的防治方法一直是心血管治疗学领域的研究热点。2014 年 11 月出版的《Lancet》发表了国际著名心脏病学专家 Braunwald 教授的关于心力衰竭治疗新方法的综述文章,本文基于此文同时结合近年来心力衰竭防治领域的相关进展做出思考与展望。

关键词 心力衰竭 治疗 中医药 进展

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.003

心力衰竭不仅是所有心脏病患者自然病程的归宿,且已成为影响人类寿命的重大的全球性公共健康问题。现已证实并被共识,个体寿命与及时预防和治疗中老年慢性疾病有着极其重要的联系^[1]。2014 年 8 月和 12 月分别最新发布的中国与美国心血管病报告统计数据 displays,目前中国约有 450 万心力衰竭患者,而在美国为 570 万,且预计到 2030 年,这个数字将会高达 800 万^[2,3]。随着人口老龄化的不断进展,心力衰竭发生人数还在逐年上升。在发达国家和 65 岁及以上的住院患者中,心力衰竭也是最常见的临床诊断。尽管近年来治疗领域已经取得了一些进展,但是心力衰竭的预后比大多数癌症都要差,因此不断寻求新的治疗心力衰竭的药物与方法成为全球心血管病专家关注的焦点与热点。

国际著名心脏病学专家 Braunwald 教授应邀于 2014 年 4 月 24 日在英国伦敦举行的主题为《At the Limits: Cardiology, Diabetes, Nephrology 2014》的学术研讨会上,以《The war against heart failure: the Lancet lecture》为题发表了主题学术演讲,深获好评。2014 年 11 月《Lancet》全文发表了上述演讲内容^[4],《Nat Rev Cardiol》也发表了题为《10 Years of progress in HF research—what have we learned?》的述评^[5]。本文主要结合以上两篇文章对近年来心力衰竭研究的新进展做些介绍及提出相关思考。

一、心力衰竭研究进展

1. 器械治疗:(1)植入型心室再同步化治疗(car-

diac resynchronization therapy, CRT):过去 20 年里,心血管介入治疗领域最为巨大的进展之一就是心脏再同步化治疗(CRT)被应用于射血分数减少心力衰竭(HFrEF)患者的治疗。大量临床研究表明,接受 CRT 治疗能明显改善 NYHA(纽约心功能分级)Ⅲ~Ⅳ级 HFrEF 患者预后,能够改善顽固性心力衰竭患者的症状、提高运动耐量、引起左心室重构逆转,从而降低心力衰竭再入院率及心血管死亡。现行心力衰竭治疗指南推荐所有 QRS 延长(>150ms)的 HFrEF 患者均接受 CRT 治疗。(2)左心室辅助装置(left ventricular assistance devices, LVADs):人工心脏技术的出现能对衰竭心脏的泵血功能进行有效的补偿,目前已成为治疗终末期心力衰竭的重要手段之一。但随着终末期心力衰竭患者的不断增多、供体的有限,作为辅助型人工心脏中最常见一种的 LVADs,正成为这些患者的一项治疗选择。LVADs 作为一种替代治疗,现在已经越来越多地用于重度心力衰竭患者,在部分选定的患者中,LVADs 不但可使心肌功能恢复,并且可移除这个装置。对于那些不适合心脏移植的患者选择外科植入 LVADs 未来可能会成为普遍选择。但值得注意的是,其高昂的医疗费用及出血、栓塞和感染等严重并发症目前仍限制了 LVADs 的广泛使用。

2. 药物治疗:相对于器械治疗,心力衰竭的药物发展较慢,既往一直采用 β 受体阻滞剂和肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂为核心的神经激素抑制疗法。近年来,仅醛固酮受体拮抗剂地位有所提升。备受瞩目的 PARADIGM-HF 试验于 2014 年 8 月 30 日在 2014 年欧洲心脏病协会年会(ESC)上公布,该研究中的药物为复方制剂 LCZ696[血管紧张素受体拮抗剂(ARB)联合脑啡肽酶抑制剂],研究结果表明,和传统的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物依那普利相比,使用 LCZ696 的慢性心力衰竭患者因心力衰竭而住院的次数减少且其因心血管病死

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273932);北京市优秀博士学位论文指导教师科技项目(20138450201)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管病中心、中国中医科学院心血管病研究所

通讯作者:马晓昌,主任医师,教授,电子信箱:maxiaochang@x263.net

率也有明显下降,具有优越的临床疗效和相对的安全性,LCZ696 有望替代 ACEI 成为射血分数降低心力衰竭(HFrEF)患者的标准治疗用药。

心力衰竭的发生亦与心肌细胞内钙循环的异常有着非常密切的关系。研究者正在努力通过增加肌球蛋白对 Ca^{2+} 的敏感度来治疗心力衰竭。在此领域目前正在研发的新型药物名为 omecamtiv mecarbil,是一种心肌肌球蛋白激动剂,在英国进行的一项随机双盲临床研究显示其能特异性增加心肌收缩力、延长心肌收缩时间,增加心脏搏出量和心排出量。进一步的临床试验正在进行中。

3. 基因治疗(gene therapy):随着分子生物学、转基因技术及载体技术的不断发展,基因治疗已逐渐成为治疗心力衰竭新的突破点。SERCA2a 是肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶的一个亚型(2a),SERCA2a 活性下降是心脏收缩不良、心肌细胞扩大导致心力衰竭的主要原因之一。因此通过转基因上调 SERCA2a 受体数量或提高其活性成为治疗慢性心力衰竭的一项策略,SERCA2a 基因转导治疗的 1 期临床研究显示出其具有良好的安全性,以 CUPID 命名的 2 期临床研究纳入 39 名心力衰竭患者,接受冠脉内注射 SERCA2a1 型腺相关病毒或安慰剂,结果表明基因转染或能改善相关终点并能减少心血管事件,且随访 3 年该转基因的表达及临床改善得以持续,并表现出较好的安全性及耐受性,目前在 10 个国家进行的纳入 200 名心力衰竭患者的 CUPID 2b 研究也接近完成。

4. 微小 RNAs:微小 RNAs(miRNAs)是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,已发现多种 miRNAs 与心力衰竭的发生密切相关。这些异常表达的 miRNAs 活动可以被一种新型药物阻断,即 miRNAs 拮抗剂,部分药物已在心力衰竭动物模型被证实可以改善心脏功能。有研究发现并确定了 miR-25 的小片段 RNA 能够阻断 SERCA2a 基因,而注入能够抑制 miR-25 表达的小分子可显著终止小鼠心力衰竭进展,还能提高小鼠的心脏功能和生存时间。同时发现 miR4235p, miRNAs-34、miRNAs-192 及 miRNAs-194 等有望成为心力衰竭有意义的生物学标志物。

5. 干细胞治疗(stem cell therapy):干细胞能够被用来对抗由端粒降解导致的心脏细胞衰老过程。端粒是位于染色体末端的“帽子”结构,可以促进细胞复制,当端粒破裂时,就会产生衰老和疾病。通过基因修饰方法,增加活体干细胞的端粒长度和活性,能够增加心脏干细胞增殖,这些都是对抗心力衰竭的有效手段。在 Rostock I 期临床试验中,32 例心肌梗死

后伴有缺血性心力衰竭患者,血运重建时于心肌内注射 CD133^{+} 骨髓源性单核细胞,随访 6 个月治疗组左心室射血分数提高 5.8%,5 年随访内无不良心血管事件发生^[6]。一项双盲研究对再灌注心肌梗死患者经静脉注射异体间充质干细胞,随访 6 个月发现间充质干细胞组左心室射血分数提高更明显(7.3% vs 3.4%)^[7]。多项干细胞治疗心力衰竭的临床试验正在进行中,自体骨髓单核细胞或自体骨髓间充质干细胞(可以做成冷冻的现成产品)为临床前和早期心力衰竭临床试验带来了一线希望^[8]。

Braunwald 教授指出,战胜心力衰竭首要的是预防心力衰竭,积极预防心脏疾病的进展。近年来在缺血性心脏疾病的一级和二级预防、积极治疗高血压和心力衰竭前期方面,已经取得了一些进展。然而,心力衰竭的预防还需要个人、机构、组织、政府的配合,还需要大型的教育项目以及个人生活方式的改变。其次需要改善心力衰竭的治疗,为了达到最佳结果,以上新方法的联合应用有可能是必要的,并提出了心力衰竭个体化治疗的重要性。

二、思考与展望

心力衰竭的治疗近年来取得了长足的进步,随着新药、新器械及正在发展的干细胞和基因治疗的出现,为未来战胜心力衰竭带来了一线希望,射血分数降低的心力衰竭患者的预后正在改善,个体寿命得到延长。但是,急性心力衰竭和射血分数保留的心力衰竭治疗依旧未取得突破。未来,将基于基因组信息、蛋白质组学以及代谢组学等多学科创新研究成果综合考虑制定诊疗方案的个体化心力衰竭治疗必将成为研究焦点,如 2014 年发表在《JACC》上的一项临床研究显示,一种由肠道菌群产生的代谢物在心力衰竭患者中空腹血浆水平明显高于无心力衰竭的受试者,同时发现,由肠道菌群分解食物中的肉毒碱和其他营养物质产生代谢物——三甲胺-N-氧化物(TMAO),随其基线浓度的升高,心力衰竭患者的 5 年病死率明显升高,此研究首次揭示了 TMAO 水平升高与心力衰竭患者的不良预后的联系^[9]。另一方面,容量负荷过重是心力衰竭患者反复住院的主要原因,钠潴留是其核心的病理生理环节。血液超滤是治疗液体潴留的“金标准”,现有证据表明血液超滤治疗能改善心力衰竭转归,降低再住院率^[10]。

中医药对治疗心力衰竭积累了丰富的经验,根据传统中医辨证论治原则应用某些中医方药与西药联用有协同增效、减轻不良反应等作用,具有较好的临床疗效。近 30 年来,国内外研究者采用现代科学方法研究能够改善心功能的中药方剂,探索阐明其具体

药理机制,取得了一定进展^[11~13]。中药现代化的一条必由之路就是采用现代科学方法评价其疗效,让中医和西医、中国人和外国人都能认可和信服。这样做不是苛求,而是科学^[14]。目前应用现代科学研究方法评价中西医结合防治心力衰竭的临床有效性及安全性成为研究热点,在临床研究及基础研究领域都出现了一些高质量的研究成果,有些中药研究结果已被写入2014年中华医学会心血管病专业委员会发布的《中国心力衰竭诊断与治疗指南2014》之中,明确心力衰竭中医证候特征是进一步规范中医诊疗,开展循证研究及临床推广应用的前提条件^[15,16]。目前心力衰竭中医证候特征初步研究已经取得共识,2014年制定的《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》将心力衰竭中医证型概括为气虚血瘀、气阴两虚血瘀、阳气亏虚血瘀3种基本证型,均可兼见痰、饮等,对指导心力衰竭临床治疗起到一定作用^[17]。作为中国独有的医学体系,相信未来随着中西医结合心力衰竭研究成果的不断涌现及其在临床的广泛应用,必将为具有中国特色的心力衰竭防治体系的形成、降低心脑血管疾病的发生率、病死率及延长人类寿命做出贡献。

参考文献

- 1 陈可冀. 人类寿命与慢性病中医药防治策略思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 901-902
- 2 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告2013[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2014
- 3 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2015 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131: e2-e294
- 4 Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture [J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 812-824
- 5 Krum H. Heart failure: 10 Years of progress in HF research - what

- have we learned? [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(11): 631-633
- 6 Stamm C, Kleine HD, Choi YH, *et al.* Intramyocardial delivery of CD133 + bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133: 717-725
- 7 Hare JM, Traverse JH, Henry TD, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2277-2286
- 8 尤宏钊, 张健. 干细胞治疗心肌梗死和缺血性心力衰竭的临床应用进展 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(6): 476-478
- 9 Tang WHW, Wang Z, Fan Y, *et al.* Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1908-1914
- 10 冯新庆. 超滤在心力衰竭治疗中的价值和展望 [J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(1): 5-8
- 11 陈可冀, 董泉珍. 传统医药治疗心力衰竭的研究评述 [J]. *天津中医*, 1985, 2(5): 31-36
- 12 陈可冀, 付长庚. 黄芪在心血管疾病中的临床应用 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(5): 509-511
- 13 董妍, 马晓昌, 高铸烨. 中医药干预利尿剂抵抗心力衰竭病人的系统评价 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2): 155-157
- 14 黄峻. 慢性心力衰竭的现状和中药治疗前景 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(1): 1-2
- 15 Li X, Zhang J, Huang J, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qiliqiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065-1072
- 16 Guo N, Yang D, Wang X, *et al.* Metabonomic study of chronic heart failure and effects of Chinese herbal decoction in rats [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1362: 89-101
- 17 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(14): 1258-1260
(收稿日期: 2015-02-02)
(修回日期: 2015-02-15)

(接第13页)

- 3 Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001, 86(1): 420-426
- 4 Reidy K, Kang HM, Hostetter T, *et al.* Molecular mechanisms of diabetic kidney disease [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(6): 2333-2340
- 5 Jarraya F, Lakhdar R, Kammoun K, *et al.* Microalbuminuria: a useful marker of cardiovascular disease [J]. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2013, 7(3): 178-186
- 6 Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, *et al.* Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications [J]. *European Heart Journal*, 2014, 35(43): 3013-3020
- 7 Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, *et al.* Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people [J]. *BMJ*, 1990, 300(6720): 297-300
- 8 Cox AJ, Hsu FC, Carr JJ, *et al.* Glomerular filtration rate and albuminuria predict mortality independently from coronary artery calcified plaque in the Diabetes Heart Study [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2013, 12: 68

- 9 Kokubo Y. Carotid atherosclerosis in kidney disease [J]. *Contributions to Nephrology*, 2013, 179: 35-41
- 10 Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B E, *et al.* Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 20(8): 1813-1821
- 11 Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R, *et al.* Kidney function and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney International*, 2014, 85(5): 1192-1199
- 12 Kamouchi M. Stroke features and management in patients with chronic kidney disease [J]. *Contributions to Nephrology*, 2013, 179: 92-99
- 13 Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, *et al.* Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2012, 78(24): 1909-1915
- 14 Yap YS, Chuang HY, Chien CM, *et al.* Relationship between peripheral artery disease and combined albuminuria and low estimated glomerular filtration rate among elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2014, 11(1): 41-47
(收稿日期: 2014-11-06)
(修回日期: 2014-12-25)