

舒张性心力衰竭的机制和治疗新进展

韩科强 李 秀 刘 巍 刘凤岐

摘 要 舒张性心力衰竭(diastolic heart failure,DHF)是具有心力衰竭的临床表现而左心室射血分数正常的一组临床综合征,其病因、发病机制、诊断标准、治疗方法及临床预后均不同于收缩性心力衰竭(systolic heart failure,SHF),但二者却有相似的发生率和病死率。随着 DHF 发生率、再住院率以及病死率的不断升高使其成为近年来心血管领域的研究热点。本文主要介绍 DHF 的发病机制及临床治疗的新进展。

关键词 DHF 发病机制 临床治疗

中图分类号 R541.6+1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.041

心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,根据射血分数是否正常分为舒张性心力衰竭(diastolic heart failure,DHF)和收缩性心力衰竭(systolic heart failure,SHF),DHF 又称为左心室射血分数正常的心力衰竭、左心室射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HF-PEF),是指具有心力衰竭的临床表现(如呼吸困难、乏力、水肿、颈静脉怒张等),而左心室射血分数正常的一组临床综合征。DHF 的发生率逐年升高,现约占所有心力衰竭住院患者的 50%,并且随年龄的增加而呈现增长的趋势^[1]。冠心病、高血压病、糖尿病、高龄以及肥胖等可能与 DHF 的发生和发展密切相关。

一、DHF 的发病机制

心脏的舒张功能包括心脏的主动性舒缓、松弛和被动性充盈扩张。前者主要受心肌细胞的去收缩和去偶联的影响,后者主要取决于心室壁的顺应性和僵硬。

1. 心肌的主动舒张能力降低:(1)细胞内钙超载:舒张期心肌细胞的松弛依靠细胞质中钙离子水平的降低,这个过程的主要参与者为心肌肌质网 Ca^{2+} ATP 酶 2a(sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase,SERCA2a),它是肌浆网摄取 Ca^{2+} 的关键酶,其次为钠钙交换蛋白,将细胞质中的钙离子转运到细

胞外。受磷蛋白的磷酸化作用对 SERCA2a 的功能进行调节,当 SERCA2a 的磷酸化过程受阻则会导致该酶的功能受损,引起细胞内钙离子超载,影响心肌的主动舒张能力^[2]。

2. 肌丝对钙离子的敏感度的异常:最近的研究表明,心肌对钙离子的敏感度增加是 DHF 的原因之一^[3]。在心肌肌球蛋白结合蛋白 C(cardiac myosin binding protein C,cMyBP-C)基因敲除的小鼠中肌丝对钙离子的敏感度增加,cMyBP-C 被蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA)磷酸化后,以及被 S-谷胱甘肽氧化后肌丝对钙离子的敏感度也会增加,导致激动蛋白与肌球蛋白的解离速度减慢,造成心脏的舒张功能受损。

3. 心肌二磷酸腺苷(ADP)代谢的异常:心肌的舒张是横桥与肌动蛋白的解离,恢复肌节长度的过程。当胞浆中游离的 ADP 浓度较高时会导致横桥与肌动蛋白的解离受阻,心肌的舒张功能障碍。

2. 心肌的顺应性/僵硬异常:(1)氧化应激与炎症:越来越多的研究表明,过度的氧化应激反应,可增加心肌对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rennin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)的敏感度和 II-型凋亡细胞的自我吞噬,加速了心肌重塑和 DHF 的发展,应用脂连蛋白抑制 H_2O_2 诱导的 AMPK 和 mTOR/ERK 信号通路,可减轻氧化应激造成的心肌细胞自噬,改善心肌的舒张功能^[4]。最近的一项临床研究表明,DHF 患者外周血中的单核细胞、M2 巨噬细胞及炎症因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha,TNF- α)、白细胞介素(interleukin)-6(IL-6)等明显增加,提示炎症参与了 DHF 的病理生理过程^[5]。(2)纤维胶原蛋白的增加与降

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81270310);黑龙江省教育厅海外学人重点项目(1252HQ013);黑龙江省留学归国基金(LC2011C07);哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年基金资助项目

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症科

通讯作者:刘巍,教授,硕士生导师,电子信箱:doctor_liuwei@

126.com

解:纤维胶原蛋白的增加是 DHF 发生、发展的重要原因之一,Reed 等^[6]发现,衰老的小鼠未发生 SHF 时已经存在不同程度的 DHF,该过程可能与组织间隙及血管周围的胶原蛋白 1A1、胶原蛋白 3A 和纤维连接蛋白的增加有关。大量的动物实验表明 RAAS 的激活可以促进心肌纤维化的发生,然而,临床实验表明应用 RAAS 抑制剂治疗 DHF 并没有得到预期的临床获益,所以心肌纤维化或许不是 DHF 最主要的机制,可能还存在其他更为重要的机制^[7]。

3. 其他机制:既往研究表明内皮功能障碍、变时功能不全、静脉收缩/容量再分配异常、心室血管偶合异常、容量负荷过度以及心肌肥厚可能导致 DHF,但 Dupont 等^[8]报道,高血压大鼠的左心室舒张功能障碍先于左心室肥厚的出现,提示左心室肥厚可能与 DHF 的发生发展无关。既往认为左心室肥厚的缓解是左心室舒张功能改善的重要标志,然而到目前为止,所有的相关研究都缺乏一致性的结论。心力衰竭患者应用抗高血压药物后,左心室肥厚显著改善,但是与心脏舒张功能有关的心脏彩超参数变化并不明显。与此相反,左心室肥厚患者应用磷酸二酯酶-5 抑制剂后,DHF 患者的临床状态和运动耐力均得到明显改善^[9,10]。

二、DHF 的治疗

1. DHF 的治疗原则:到目前为止,DHF 仍缺乏有效的治疗药物,均不能改善患者的远期预后,DHF 的治疗方案主要源于 SHF 的治疗经验,缺乏相关的循证医学证据支持^[11]。目前主要以控制容量以及血压为主,积极治疗 DHF 的相关疾病,如心肌缺血、心房颤动、贫血、慢性阻塞性肺疾病等^[12]。

2. 药物治疗:DHF 的治疗药物与 SHF 的药物种类大体相同,但无 SHF 时,禁止使用洋地黄类及扩血管类药物。虽然 DHF 和 SHF 治疗时应用相同种类的药物,但二者的治疗效果却不一致。血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂以及利尿剂,在 DHF 的治疗试验中多为中性结果。最近的一项 Meta 分析发现,安体舒通可明显改善 DHF 患者的心脏舒张功能和心肌纤维化程度,但安体舒通却增加了 DHF 患者的再住院率,可能与该药导致的血钾升高有关^[13,14]。

伊伐布雷定为 IF 通道阻滞剂,在降低心率时不影响心肌收缩力及外周血管的紧张度,Kosmala 等^[15]进行了一项随机临床研究,纳入 61 例 DHF 患者,分为伊伐布雷定治疗组与安慰剂对照组,结果发现伊伐

布雷定可增加患者的运动耐力、降低 E/E' 的比值,并且无不良事件发生,具有较好的安全性。

目前研究发现,心肌线粒体的氧化应激与糖尿病患者舒张功能障碍密切相关,注射抗线粒体氧化剂后,糖尿病患者相关的舒张功能障碍可明显改善,其有望成为 DHF 治疗的新希望^[16]。雷诺嗪可抑制晚期钠离子跨膜电流,加快细胞内的钙离子转移到细胞外。目前的研究表明,它可以逆转心脏舒张功能不全、改善左心室舒张末期的压力和血流动力学指标,但在左心室压力下降比率、E/e 值以及氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)方面却没有明显的改善^[17]。四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)是一氧化氮合酶(NOS)的辅助因子,当其发生氧化或者缺失时,NOS 产生的过氧化物可影响心脏的舒张功能。研究发现,补充 BH4 可以阻止或者改善高血压大鼠 DHF 的发生与发展,未来可能用于 DHF 的临床治疗^[2]。

脑啡肽酶是一类可以降低心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、B-型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)以及 C-型钠尿肽活性的金属蛋白酶,对无生物活性的 NT-proBNP 无任何影响^[18]。一项最新的临床试验纳入了 266 例 DHF 患者,试验组应用脑啡肽酶抑制剂 LCZ696,同时联合脑啡肽酶抑制剂的前体药 AHU377 和 AT1 受体拮抗剂缬沙坦,对照组仅单独应用缬沙坦,结果发现试验组可降低患者血压水平(约 6mmHg, 1mmHg = 0.133kPa)和 NT-proBNP 的血浆浓度,但两组间心肌结构、心脏功能以及症状的改善相似^[19]。

3. 非药物治疗:运动训练可以减少心肌缺血再灌注的损伤,改善 SHF 患者的预后,特别是心肌缺血性疾病^[20]。现在发现运动训练也是 DHF 的有效治疗手段之一,Kitzman 等^[21]进行了一项为期 16 周的临床随机试验,研究对象为老年 DHF 患者,发现运动训练治疗组的运动峰值摄氧量明显高于对照组,同时在运动时间、6min 步行距离、无氧通气阈值、最大输出量、生活质量评分等方面均有明显的改善。但运动训练似乎没有改善患者的血管内皮功能或者动脉的僵硬程度。

早期的研究发现肾脏去交感神经术不仅可以有效治疗难治性高血压,同时可以改善心脏的舒张功能^[22]。同样,刺激迷走神经可以拮抗炎性反应、改善压力反射器的敏感度及抑制 RAAS 的激活,刺激迷走神经有望成为治疗 DHF 的新方法^[23]。DHF 患者存在心房间机械性延迟,而正常者却不存在这种现象,

因此心房收缩不同步被认为是导致 DHF 的可能机制之一, Maass 等^[24] 建议将心房再同步化用于 DHF 的治疗, 不仅可以改善患者的心脏舒张功能, 而且可以阻止心房颤动的发生、发展。

目前国内外的研究表明, DHF 的发病机制可能为细胞内钙超载、肌丝对钙离子的敏感度的异常、ADP 代谢的异常、氧化应激与炎症、纤维胶原蛋白的增加, 但最主要的发病机制仍不明确。目前可以改善 DHF 患者症状和预后的药物较少, 而且这些药物的有效性还需要更多大规模的临床实验证据的支持。除了 DHF 的发病机制尚不明确、缺乏有效的治疗药物外, DHF 诊断标准的不统一, 患者种族、文化、地理环境的差异均影响 DHF 患者的远期预后^[25]。所以目前急需开展更多大规模的实验研究, 旨在改善 DHF 患者的预后。

参考文献

- Kovács SJ. Diastolic function in heart failure [J]. Clin Med Insights Cardiol, 2015, 9(S1): 49–55
- Silberman GA, Fan TH, Liu H, *et al.* Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction [J]. Circulation, 2010, 121(4): 519–528
- Hamdani N, Bishu KG, von Frieling – Salewsky M, *et al.* Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction [J]. Cardiovasc Res, 2013, 97(3): 464–471
- Essick EE, Wilson RM, Pimentel DR, *et al.* Adiponectin modulates oxidative stress – induced autophagy in cardiomyocytes [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68697
- Glezeva N, Voon V, Watson C, *et al.* Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis [J]. J Card Fail, 2015, 21(2): 167–177
- Reed AL, Tanaka A, Sorescu D, *et al.* Diastolic dysfunction is associated with cardiac fibrosis in the senescence – accelerated mouse [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(3): H824–H831
- Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies [J]. Circ Res, 2014, 115(1): 79–96
- Dupont S, Maizel J, Mentaverri R, *et al.* The onset of left ventricular diastolic dysfunction in SHR rats is not related to hypertrophy or hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 302(7): 1524–1532
- Westermann D, Becher PM, Lindner D, *et al.* Selective PDE5A inhibition with sildenafil rescues left ventricular dysfunction, inflammatory immune response and cardiac remodeling in angiotensin II – induced heart failure in vivo [J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(6): 308
- Redfield MM, 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 [J]. JAMA, 2013, 309(12): 1268–1277
- Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma [J]. Eur Heart J, 2014, 35(16): 1022–1032
- Nanayakkara S, Kaye DM. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review [J]. Clin Ther, 2015, 37(10): 2186–2198
- Pandey A, Garg S, Matulevicius SA, *et al.* Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac structure and function in patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: a meta – analysis and systematic review [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(10): e002137
- Sánchez – Sánchez C, Mendoza – Ruiz de Zuazu HF, Formiga F, *et al.* Spironolactone in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. Rev Clin Esp, 2015, 215(6): 301–307
- 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]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(15): 1330–1338
- Luo M, Guan X, Luczak ED, *et al.* Diabetes increases mortality after myocardial infarction by oxidizing CaMKII [J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 1262–1274
- Maier LS, Layug B, Karwatowska – Prokopczuk E, *et al.* Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI – DHF proof – of – concept study [J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(2): 115–122
- von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure [J]. Pharmacol Ther, 2014, 144(1): 41–49
- 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 randomized controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9851): 1387–1395
- Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, *et al.* Mechanisms of exercise – induced cardioprotection [J]. Physiology: Bethesda, 2014, 29(1): 27–38
- Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, *et al.* Effect of Endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single – blind trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(7): 584–592
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment – resistant hypertension (the symplicity htn – 2 trial): a randomized controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9756): 1903–1909
- De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, *et al.* Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2011, 32(7): 847–855
- Maass AH, Van Gelder IC. Atrial resynchronization therapy: a new concept for treatment of heart failure with preserved ejection fraction and prevention of atrial fibrillation? [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(3): 227–229
- Rossignol P, Zannad F. Regional differences in heart failure with preserved ejection fraction trials: when nephrology meets cardiology but East does not meet West [J]. Circulation, 2015, 131(1): 7–10

(收稿日期: 2015 – 12 – 14)

(修回日期: 2015 – 12 – 29)