难治性心力衰竭治疗研究进展

张梦迪　赵志强　王贤良　王　帅　刘　源　王　慈　毛静远

摘　要　难治性心力衰竭预后差、病死率高，是心血管领域的治疗难题之一。近年来针对难治性心力衰竭的治疗手段不断丰富，多项研究取得新进展，为临床诊疗及研究提供了新参考、新选择。本文就药物治疗、中医药治疗及器械治疗几个方面相关研究进展进行综述。

关键词　难治性心力衰竭　中医药治疗　器械治疗

中图分类号　R541.9　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.006

难治性心力衰竭(refractory heart failure, RHF)在美国、欧洲及中国的心力衰竭指南中虽均有所论述，但缺乏统一的定义[1~3]。学术界较为一致的观点认为，RHF是各种类型的心脏疾病发展至终末期，在合理使用了适当的病因治疗和规范化抗心力衰竭治疗后，心力衰竭的症状和体征仍未能得到改善甚至恶化，常伴有心源性恶病质，且需反复长期住院，病死率高的一类临床综合征，又称顽固性心力衰竭或终末期心力衰竭。美国心脏病学会基金会/美国心脏协会将其划分为D阶段的心力衰竭，其5年生存率约为20%，合并低血压患者的1年生存率仅为11%，如何提高RHF患者生存率及生活质量已成为心血管领域的难题之一[4,5]。随着现代医学治疗手段的不断丰富以及近年来中医药的广泛应用，RHF的治疗拥有了更多选择。因此，笔者聚焦近年来相关研究进展进行综述。

一、药物治疗研究

指南指导下的药物治疗(guideline - directed medical therapy, GDMT)是RHF的基础治疗，近年来沙库巴曲缬沙坦、伊伐布雷定、左西孟旦、钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂等临床试验结果陆续公布，在降低死亡风险及再住院率方面可使患者获益，愈发夯实了GDMT的基石地位[5~9]。GDMT的规范应用提高了RHF的整体防治水平。

此外，近年来一些研究为RHF的治疗提供了更多选择。可溶性鸟苷环化酶激动剂维利西呱(vericiguat)通过激活环鸟苷酸信号通路发挥舒张血管、扩张冠脉、预防甚至逆转左心室肥厚和纤维化、减缓心室重构等作用，VICTORIA Ⅲ期试验结果显示，vericiguat虽无法降低心血管死亡及全因死亡风险，但可明显降低心力衰竭再住院率，延缓心力衰竭恶化进程[10]。选择性心肌肌球蛋白激活剂奥卡替美酯可在不影响心肌细胞钙稳态及耗氧量的前提下，通过与心肌肌球蛋白ATP酶催化区结合增加心肌收缩力，GALACTIC - HF研究显示，奥卡替美酯与现有的心力衰竭药物联用安全性良好，可显著降低LVEF≤35%心力衰竭患者首次心力衰竭事件发生率，且基线LVEF越低的患者获益越大[11,12]。雄甾烷二酮最初衍生物istaroxime具有改善心肌收缩和舒张功能的双重作用，短期应用即可显著增加LVEF、降低E/e′、减慢心率、提高收缩压[13]。蛇毒肽(cenderitide)可通过一氧化氮 - 环磷酸鸟苷酸 - 环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶通路改善心肌结构和功能，显著增加内源性钠尿肽水平[10]。新药研究为RHF临床诊疗及研究提供了新靶点、新途径，尤其为高危难治、心力衰竭症状反复发作、急性加重甚至失代偿的患者提供了长期治疗新选择，延缓病情进展，降低恶化风险，提供更多临床获益。

二、中医药治疗研究

在我国长期医疗实践中，中医药因其独特疗效及安全性优势在心力衰竭治疗中得到了广泛应用，积累了丰富经验。中医对心力衰竭的认识由来已久，根据不同中医症状可划分至喘证、心悸、水肿等范畴。其中医证候多表现为本虚标实，本虚以气虚为主，兼有阳虚、阴虚；标实以血瘀为主，兼有水饮、痰浊[14]。

基金项目：国家中医药管理局重大疑难疾病中西医协作试点项目(20180709)；中华人民共和国教育部“创新团队发展计划”项目(IRT_16R54)

作者单位：300381　天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心(张梦迪、赵志强、王贤良、王帅、刘源、王慈、毛静远)；301617　天津中医药大学(张梦迪、刘源、王慈)

通信作者：毛静远，博士生导师，教授，电子信箱：jymao@126.com

RHF 处于心力衰竭终末期,其难治之处便在于患者经治疗后仍迁延难愈,临床症状反复发作,常会诱发急性加重甚至失代偿,此时患者多表现为本虚不支,标实邪盛,甚至阴竭阳脱,需住院治疗。近年来,中医药加载应用到 RHF 的治疗中,在改善患者临床症状、提高生活质量等方面显现出良好效应,中西医结合已成为我国独特而普遍存在的综合性医疗模式。

1. 机制研究:心力衰竭治疗常用中药如黄芪、党参、丹参等具有改善心脏收缩舒张、调节代谢、抑制细胞凋亡、抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统、抑制心脏重构、降低前 - 后负荷等效应[15~17]。心力衰竭的中医药治疗多采用复方制剂,具有多组分、多靶点、多途径等优势,随着业界相关研究的不断深入,临床证据相对充分的中医药制剂治疗心力衰竭的作用机制相继得到阐释。如参附注射液可降低大鼠血浆肿瘤坏死因子 -α、白细胞介素 -6 及可溶性 Fas 水平,减少心肌细胞的凋亡;芪参益气方所含的活性成分人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rb3、人参皂苷 Rg1、黄芪甲苷、三七皂苷 R1、丹参酚酸 B 等能够改善心肌能量代谢、抑制心肌细胞过度自噬、减轻心肌纤维化损害。基于网络药理学综合分析显示,参附强心丸存在 215 种有效成分,242 个治疗心力衰竭的潜在靶点[18~20]。药理机制的深入研究逐步揭示了中医药多靶点对于心力衰竭的治疗优势并阐明其效应机制。

2. 临床研究:国内首个中医药治疗心力衰竭注册研究即证实了西医治疗基础上加载中医辨证治疗可增加患者 6 分钟步行距离,降低明尼苏达评分,提高生活质量[21]。后续越来越多的临床研究相继开展,提供了更多中西医结合治疗心力衰竭的成功实践。Wang 等[22]的随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验结果显示,参附注射液可改善 NYHA 心功能及中医症状积分,提高患者生活质量。张荣珍[23]在常规西药治疗基础上联用参芪强心汤合温阳利水汤,可减轻 RHF 患者心力衰竭症状、提高 LVEF。牛明华[24]研究结果显示,桂枝汤加减联合重组人脑利钠肽可明显降低 RHF 患者 NT - proBNP 水平。中医药治疗的独特优势之一在于内外兼治,不拘泥于内治法,针灸、穴位贴敷等外治法同样在心力衰竭的治疗中发挥作用。Meta 分析结果显示,针刺治疗可以提高 LVEF、增加 6 分钟步行距离、降低明尼苏达评分、提高舒张早期最大血流速度/舒张晚期最大血流速度比值[25]。吴晖等[26]利用中药穴位贴敷联合缩唇 - 腹式呼吸训练综合干预,可显著改善伴睡眠障碍患者心功能及睡眠质量,满足了患者对于提高生活质量的诉求。

中西医结合治疗心力衰竭是当今研究热点,伴随着研究成果的相继涌现,中医药治疗心力衰竭的疗效逐步得到证实。结合中国国情及临床实践,对中医药在心力衰竭治疗方面的论述成为了《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》重要组成部分之一,业内专家先后制定了《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》、《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》[3,14,27]。

三、器械治疗研究

在恰当应用了以 GDMT 为基础的各种治疗措施后,若患者心功能仍严重损害而无其他有效治疗方法时,心脏移植是最有效的治疗手段,但心脏供体量短缺以及供体缺血时间制约了心脏移植的发展[1,3]。机械技术的快速迭代使得机械循环辅助装置成为 RHF 患者可行的治疗选择,其中左心辅助装置(left ventricular assist device,LVAD)已成为心脏移植前的过渡治疗及部分 RHF 患者的终末替代治疗,目前临床使用率最多的为第 2 代代表 HeartMate Ⅱ[1,3]。然而 HeartMate Ⅱ轴承与血液直接接触,长期碾压血细胞增加血栓风险;为预防血栓形成,患者长期口服抗凝剂又会增加出血风险;且 HeartMate Ⅱ因依靠机械推动故障率较高[28]。第 3 代 LVAD 以第 2 代为基础进行改进,最重要的设计就是采用非接触式轴承。MOMENTUM 3 研究显示,与 HeartMate Ⅱ比较,第 3 代磁悬浮式离心泵 HeartMate Ⅲ可提高两年无事件生存率,降低脑卒中、大出血和消化道出血发生率,且新一代的特殊设计工艺大大减少了更换或移除装置的二次手术发生率[29]。LVAD 的使用提高了患者生存率及生存质量。展望未来,随着机械技术的不断进步,智能化、简便易操作的 LVAD 将是机械装置的发展方向。然而目前机械装置的血栓、出血、感染等并发症仍难以避免,未来仍需继续探索装置的完全内置以及适宜的抗栓方案。

四、展　望

RHF 是严重的临床问题,给患者家庭和社会带来了严重的经济负担。在关注西医药物研究以及器械治疗进展的同时,也应充分意识到中医药有助于 RHF 患者改善心功能、缓解临床症状、提高生活质量。中医对心力衰竭的认识历史颇久,结合我国国情及临床实践,中医药因人制宜、辨证论治的个体化优势和多靶点调节效应在心力衰竭的治疗中占据了一席之地。期待未来开展更多高质量的中医药临床试验以提供循证证据,从而深入阐述中医药效应机制。

参考文献

1 Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, *et al*. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(6): 772 - 810

2 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129 - 2200

3 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员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2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760 - 789

4 Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, *et al*. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community[J]. Circulation, 2007, 115(12): 1563 - 1570

5 Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, *et al*. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER - HF trial[J]. Circulation, 2019, 139(19): 2285 - 2288

6 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al*. Angiotensin - neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993 - 1004

7 胡大一, 黄德嘉, 袁祖贻, 等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价: SHIFT研究中国亚组数据分析[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(3): 190 - 197

8 Comín - Colet J, Manito N, Segovia - Cubero J, *et al*. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION - HEART multicentre randomised trial[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(7): 1128 - 1136

9 Milton Packer, Stefan D, Anker, *et al*. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1413 - 1424

10 Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, *et al*. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1883 - 1893

11 Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, *et al*. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC - HF[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(4): 329 - 340

12 Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, *et al*. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv Mecarbil in GALACTIC - HF[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(2): 97 - 108

13 Carubelli V, Zhang Y, Metra M, *et al*. Treatment with 24 hour istaroxime infusion in patients hospitalised for acute heart failure: a randomised, placebo - controlled trial[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(9): 1684 - 1693

14 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管疾病专业委员会, 中华中医药学会心病分会. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258 - 1260

15 王健, 范世珍. 温阳活血方对慢性心力衰竭大鼠心室重构的影响[J]. 新中医, 2019, 51(6): 5 - 7

16 杜柏, 褚瑜光, 宋庆桥, 等. 通脉养心丸对冠心病心力衰竭气阴两虚型病人心功能及RAAS激活的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(12): 1706 - 1708

17 张力俨, 周正良. 心脉隆注射液对老年慢性心力衰竭患者心功能及血管内皮功能的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(6): 703 - 704

18 吴红金, 张颖莉. 参附注射液对实验性心力衰竭大鼠血浆凋亡相关因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(8): 926 - 928

19 Han JY, Li Q, Pan CS, *et al*. Effects and mechanisms of QiShenYiQi pills and major ingredients on myocardial microcirculatory disturbance, cardiac injury and fibrosis induced by ischemia - reperfusion[J]. Pharmacol Res, 2019, 147: 104386

20 郭丽君, 马晓昌. 基于网络药理学探讨参附强心丸治疗心力衰竭的机制[J]. 中成药, 2021, 43(9): 2544 - 2551

21 Li X, Zhang J, Huang J, *et al*. A multicenter, randomized, double - blind, parallel - group, placebo - controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065 - 1072

22 Wang X, Zhao Z, Mao J, *et al*. Randomized, double - blinded, multicenter, placebo - controlled trial of shenfu injection for treatment of patients with chronic heart failure during the acute phase of symptom aggravation (Yang and Qi Deficiency Syndrome)[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9297163

23 张荣珍. 参芪强心汤合温阳利水汤治疗顽固性心力衰竭临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(6): 38 - 41

24 牛明华. 桂枝汤加减联合重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(14): 188 - 190

25 陈晓喆, 王明珠, 符德玉. 针刺辅助治疗慢性心力衰竭疗效的Meta分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(14): 2305 - 2311

26 吴晖, 李希玲. 中药穴位贴敷联合缩唇 - 腹式呼吸训练干预慢性顽固性心力衰竭伴睡眠障碍的临床观察[J]. 四川中医, 2021, 39(6): 206 - 210

27 中国中西医结合学会心血管疾病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133 - 141

28 Mehra MR. The burden of haemocompatibility with left ventricular assist systems: a complex weave[J]. Eur Heart J, 2019, 40(8): 673 - 677

29 Mehra MR, Uriel N, Naka Y, *et al*. A fully magnetically levitated left ventricular assist device - final report[J]. N Engl J Med, 2019, 380(17): 1618 - 1627

(收稿日期: 2021 - 11 - 07)
(修回日期: 2021 - 11 - 25)