

• 专题笔谈 •

急性心力衰竭的病理生理学进展

李虹伟 郭春艳

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是指心衰的症状急剧或渐进性发作而导致患者急诊的临床综合征。因 AHF 住院的患者可有多种病因,总体来讲包括三类患者:(1)对治疗有反应的慢性收缩或舒张性心衰患者病情恶化;(2)继发于一种急性临床情况的新发心衰患者,如大面积心肌梗死或血压急剧升高;(3)晚期或进展性心衰患者(难治性心衰),左室收缩功能显著降低,处于低排量状态^[1]。传统观点认为,心衰急剧恶化的病理生理过程的特点表现为肺毛细血管楔压增高和心输出量降低。有研究表明,AHF 住院患者中 60%有冠心病病史;53%~70%有高血压;

>30%有房颤或房颤病史;>25%有糖尿病;20%患者的肌酐水平 $>176.8\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl)^[2,3]。从这些数据看出,AHF 常常伴有其他脏器的功能障碍或衰竭,与 AHF 互为因果关系,因此 AHF 可能有着更为复杂的病理生理过程。

1 AHF 的恶性循环

AHF 综合征最终共同表现是心肌不能够使心排量满足外周循环的需要。不管 AHF 病因如何,均存在一个恶性循环,如果不进行有效治疗可导致慢性心力衰竭和死亡(图 1)。

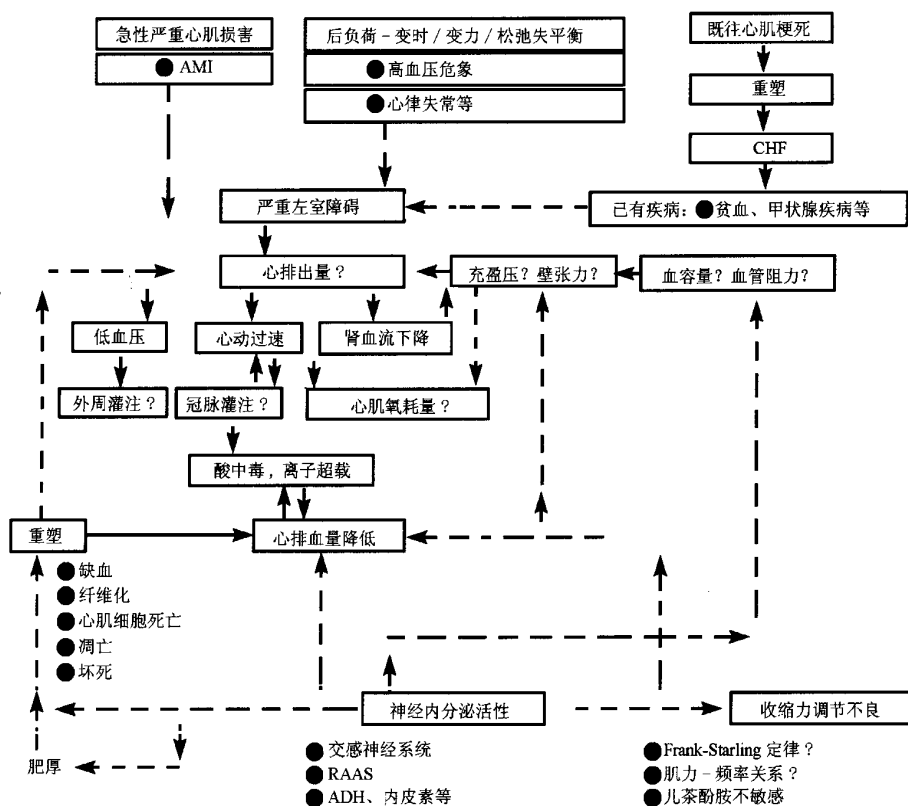


图1 AHF 综合征的病理生理变化

收稿日期:2006-11-15

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心

作者简介:李虹伟,男,1965 年 6 月生,北京市人,医学博士,教授,主任医师,心血管中心副主任。Tel:010-63138744

万方数据

2 血压：“血管性”与“心脏性”心衰

多数 AHF 患者可根据心衰开始发作时的血压情况分为两种主要类型(表 1)。因 AHF 住院的患者中 50%表现为血压升高。这些患者血压常常迅速升高,可能与左室充盈压和交感神经张力增加有关,并且导致液体的重新分布(从体循环到肺循环)和进一步激活神经体液系统。这些患者常常年龄较高,女性多见,左室射血分数保持在相对正常范围。这些患者临床上通常表现为症状急剧进展,肺淤血多于周围淤血。这类心衰称为“血管性”心衰。

表 1 心衰开始发作时的临床表现

“血管性”心衰	“心脏性”心衰
● 血压增高	血压正常
● 迅速恶化	逐渐恶化(数天)
● 肺淤血	体循环淤血多于肺淤血
● PCWP 急剧增高	PCWP 逐渐增高
● 啰音:出现	啰音:可以不出现
● 胸片淤血表现严重	胸片可无淤血表现
● 体重增加不明显	体重增加明显(水肿)
● LVEF 相对正常	LVEF 常降低
● 对治疗的反应:相对迅速	对治疗的反应:开始时症状减轻但仍有体循环淤血

注:PCWP:肺毛血管楔压;LVEF:左心室射血分数

另一种类型占 AHF 住院的患者的 40%~50%,特点是心衰发作时血压正常,常常有进展性或慢性心衰的病史。这些患者常常较为年轻,症状和体征经数天或数周逐渐进展,典型者表现为明显的体循环淤血和左室射血分数降低。临床和(或)胸片检查,他们也可出现轻度的肺淤血。这类心衰称为“心脏性”心衰。这种“血管性”心衰和“心脏性”心衰的分类提出了一种概念构想,尚待进一步确认^[4]。

还有一小部分患者(5%~10%)表现为收缩压降低,典型者表现为心输出量降低,组织器官低灌注,肺水肿(3%患者)或心源性休克(<1%患者)。

3 心肌损伤

许多研究显示,很多 AHF 患者的肌钙蛋白增高并且与预后相关。虽然缺血性心肌病或特发性心肌病患者肌钙蛋白的释放还未得到很好的解释,但这一现象可能提示了心肌损伤的存在。

慢性心衰患者不仅存在心肌肥厚和(或)心肌细胞凋亡或坏死,并且许多收缩功能降低的缺血或非缺血性心肌病患者存在存活但无收缩功能的心肌。这种情况的发生有多种原因,包括过度的神经体液激

活,血流动力学负荷过重和(或)缺血。有种假说认为,心衰患者心肌收缩力降低是衰竭心肌能量使用减少从而改善长期心肌存活的一种重要代偿机制。

与慢性心衰相比,AHF 时血流动力学进一步恶化(特别是心室舒张末压很高)和神经体液的进一步激活。此外,用于治疗 AHF 的药物经常会增加心肌收缩力和(或)降低血压。这些改变(左室舒张末压增高,血压降低和心肌收缩力增强)会引起心肌坏死,特别是在那些合并冠心病常存在冬眠心肌和内皮功能障碍的患者,或是在特发性心肌病存在存活但无收缩功能的心肌(危险心肌)^[4]。

4 充血

大型的临床试验表明以 AHF 住院的患者中多是由于充血(啰音,颈静脉怒张,水肿)而非心输出量降低。虽然充血开始是心功能降低的一种代偿机制,但临床试验显示充血实际上会使 AHF 恶化。左室充盈压增高会增加左室壁张力;改变左室形状;导致乳头肌移位并继发二尖瓣关闭不全;还可以导致心内膜下心肌缺血;通过凋亡或坏死引起心肌细胞死亡。充血(左室充盈压增高)在低血压或冠心病有冬眠心肌的 AHF 患者更为有害。左室充盈压增高还会阻止静脉血流向冠状静脉和右心房,导致舒张功能受损。AHF 的治疗目标就是尽可能达到最低左室充盈压而不引起心输出量增加、心率加快和神经体液的进一步激活(表 2)。

表 2 左室充盈压增高的有害作用

心内膜下心肌缺血/通过凋亡或坏死引起心肌细胞死亡
细胞外基质的改变
左室形态改变导致:
增加后负荷
二尖瓣返流
阻止冠状静脉血流入心脏静脉(会导致舒张功能障碍)
降低心律失常的阈值

5 肾功能不全或心肾综合征

肾功能不全在 AHF 患者提示预后不良,像许多临床参数如左室射血分数和 NYHA 心功能分级一样有重要的预后意义。在住院期间肾功能恶化较基础肾功能是预后不良更为重要的预测因子。Gottlieb 等^[5]对 1 002 名 AHF 患者的预后进行了研究,包括一些左室收缩功能相对正常的患者。肌酐水平增加 26.52μmol/L(0.3mg/dl)对预测死亡或≥10d

存活期的敏感度分别为 81% 和 64%，特异度分别为 62% 和 65%。与之相似，Smith 等^[6]报道在对 412 名患者的研究表明肌酐水平增加 17.7 μmol/L (0.2 mg/dl) 提示住院期间预后不良。虽然心功能可以通过心输出量降低、静脉压增高或血管收缩直接影响肾功能，可能各种神经体液的激活，即使是心输出量正常的患者，也可引起肾功能不全。肾功能不全与心功能和(或)神经体液激活导致的水钠潴留和进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关。肾脏水钠潴留会引起低血容量和低钠血症。钠的重吸收增加伴随肾素的重吸收增加，引起尿素氮水平增高。这样一种恶性循环促进的心衰进展(心肾综合征)，笔者越来越清楚地认识到除了改善血流动力学和神经体液状况，改善肾功能也是 AHF 治疗和研究的一个重要目标。

心衰患者可伴有永久的肾功能不全且独立于心衰程度而存在。但是，许多患 AHF 和肾功能不全的患者存在一种称为血管收缩性肾病的情况(异常的血流动力学或神经体液的激活引起入球小动脉收缩)，这种情况是部分或完全可逆的。这些患者的特点为尿素氮水平明显增高而肌酐水平轻度增高，尽管存在充血的症状和体征。还不清楚哪种治疗措施对这些患者治疗最佳(可能包括超滤、抗利尿激素拮抗剂和利尿剂的应用)。

6 神经体液的作用

在认识钠尿肽之前，认为细胞外的液体调节是通过肾脏、肾上腺和交感神经肾素-血管紧张素系统及其他神经内分泌机制来调节的。目前认识到，钠尿肽在体液平衡和血压调节方面也有重要作用。目前发现的钠尿肽有三种：ANP(A 型钠尿肽)主要由心房分泌，BNP(B 型钠尿肽)主要由心脏的心室分泌，CNP(C 型钠尿肽)局限于内皮细胞。钠尿肽的临床作用主要是扩张血管，排泄钠，降低内皮素水平，抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统。BNP 作为激素前体被合成，可分解为无活性的 N-末端前-BNP，其半衰期约为 2h，而病理生理学上有活性的 BNP 半衰期约为 20min。心脏对容量扩张和压力负荷产生反应后不断释放 BNP。ANP 和 BNP 均通过增加肾小球滤过率和抑制肾脏对钠的重吸收增加水钠排泄而具有利钠和利尿特性。它们也能降低醛固酮和肾素分泌，引起血压和细胞外容量降低。血液中 BNP 水平与心衰的程度直接相

万方数据

关，即使仅有轻度症状的患者也能检测到 BNP 水平升高。从病理生理方面讲，BNP 浓度与左室舒张末压呈正相关。这提示钠尿肽的作用，结合神经体液拮抗作用，以平衡过多的体液负荷与升高的左室张力。在急性心肌梗死后 BNP 与左室功能存在负性相关关系。BNP 升高会发生在左房或肺毛细血管楔压升高，或者是心肌梗死的患者。总之，在不应用血管内压力监测情况下 BNP 是对左室功能进行评价的一项独立指标^[7]。

7 各种基础疾病对急性心衰病理生理的作用

冠心病是 AHF 的主要基础疾病之一。内皮功能异常常伴随冠心病并使血管对血流和压力的反应降低，从而增加血管阻力。与冠心病有关的慢性血流减少不仅导致心肌细胞坏死和凋亡，还可引起心肌冬眠，即对心肌供血减少后心肌收缩力下调的反应。这样，组织灌注可以维持细胞存活，但不能维持正常的收缩功能。近期的一项研究表明，60% 的冠心病合并心衰的患者存在大量的冬眠心肌。这些冬眠心肌细胞易于发生坏死或凋亡，特别是在常伴随神经体液进一步激活、舒张末压增高和血压降低的 AHF 患者。此外，AHF 治疗的常用药物，如多巴酚丁胺和米力农，可通过降低血压、增加心率和心肌收缩力进一步降低冠脉灌注，导致心肌损伤。

高血压由于心室充盈压和神经体液激活会起病急骤，或是成为 AHF 的诱因。血压急剧增加，特别是在主动脉粥样硬化和舒张功能不全的患者，可在相对正常收缩功能的患者引起 AHF。几乎 50% 的 AHF 患者表现为高血压和相对收缩功能正常。对这种血管性心衰患者的一线治疗应当是血管扩张药而不是利尿剂，因为这些患者没有慢性充血而是由于后负荷(血压)急剧增加而出现血液急性再分布入肺。

AHF 患者中 20%~30% 的患者伴有房颤。房颤伴心室率增快会引起或加重 AHF，特别是在有高血压(引起后负荷增加)和舒张功能不全的患者。房颤会特别加重有舒张功能不全患者的症状，因为心室率增快进一步降低舒张时间，进而降低舒张功能，可以直接加重 AHF。

AHF 患者中 >25% 的患者存在糖尿病。除外糖尿病直接引起左室功能的异常，这些患者还更容易伴有高血压、动脉粥样硬化性心脏病和肾功能不全。糖尿病对 AHF 的总体作用还有待进一步确定。

8 结论

AHF 发生发展的病理生理机制复杂多样。临床上治疗 AHF 要针对具体病因进行分析,阻断其相应的病理生理发展过程。治疗目标总体包括控制血压,保护心肌,减少充血,保护肾功能和控制心律失常。

参考文献

- [1] Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure. *Am J Cardiol*, 2005, 96(Suppl): 5G-10G.
- [2] Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure(OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J*, 2004, 148: 43-51.
- [3] Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro-Heart failure survey programme: a survey on the qual-

ity of care among patients with heart failure in Europe. Part1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, 2003, 24: 442-463.

- [4] Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 2005, 96 (Suppl): 11G-17G.
- [5] Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*, 2002, 8:136-141.
- [6] Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*, 2003; 9: 13-25.
- [7] Peacock, WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. *Cardiol Clin*, 2005, 25: 569-588.

• 专题笔谈 •

正性肌力药在急性心力衰竭中的应用

刘梅林 陈亚红

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是继发于心功能异常的急性发作的症状和体征,其中,60%~70%患者的病因是冠状动脉性疾病,特别是在中老年人群中。AHF 患者预后极差。急性心肌梗死合并严重心力衰竭的患者死亡率相当高,12 个月死亡率达到 30%。同样,已有报道急性肺水肿院内死亡率达 12%,1 年死亡率达 40%^[1]。因此,AHF 需要紧急治疗,如不进行合理治疗,将导致恶性循环,从而引起慢性心力衰竭和死亡。

AHF 是一种伴有心输出量减少、组织低灌注、肺毛细血管楔压 (pulmonary capillary wedge pres-

sur, PCWP)增加和组织充血的临床综合征。正性肌力药物适用于周围循环血液灌注不足,如低血压、肾功能不全、或应用利尿剂和血管扩张剂无效的淤血和肺水肿(Ⅱa 类推荐,证据水平 C 级)。这类药物的潜在危险是增加了氧需求量和钙负荷,因此应谨慎应用。最近只有为数不多的关于正性肌力药物用于 AHF 患者的对照研究完成,而仅极少数的研究评价了对心力衰竭症状和体征的影响及对长期预后的影响。

1 正性肌力药的概念和作用机制

正性肌力药即对心脏有正性肌力作用(positive inotropic action)的药物。从心脏收缩的生化学来考虑,许多药物都能发挥正性肌力作用:(1)影响心肌细胞 Ca^{2+} 的药物,如增加心肌细胞内可利用 Ca^{2+} 浓度的药物;(2)增加心肌细胞对 Ca^{2+} 敏感性

收稿日期:2006-11-15

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院老年科(刘梅林),

100031 北京市,北京市第二医院内科(陈亚红)

作者简介:刘梅林,女,1963 年 1 月生,山东临沂人,医学博士,教授,

主任医师,科副主任。Tel:010-66551122-2981