

· 老年人心力衰竭专栏 ·

老年人舒张性心力衰竭

甘天翊, 张宇辉*

(中国医学科学院阜外心血管病医院心力衰竭中心, 北京 100037)

【摘要】随着人口老龄化的增加, 舒张性心力衰竭(DHF)的患病率逐步上升, 严重威胁老年人的生命, 现有的诊断方法对DHF的诊断有一定局限性, 不同国家的心衰指南对于DHF的诊断标准也不完全相同, 现有的治疗方案对DHF患者的自然病程和预后改善欠佳, 因此成为目前的研究热点。现对老年性DHF最新的发病机制及诊断治疗进展进行阐述。

【关键词】心力衰竭; 每搏输出量; 病理过程; 治疗

【中图分类号】 R541.61; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000153

Diastolic heart failure in the elderly

GAN Tian-Yi, ZHANG Yu-Hui*

(Heart Failure Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 With the increase in aging population, the prevalence of diastolic heart failure (DHF) is gradually increased, and is a serious threat to the life of the elderly. The current diagnostic methods have certain limitations to the diagnosis of DHF, and its diagnostic criteria are not identical in the heart failure guidelines from different countries. What's more, the existing therapeutic regime can not alter the natural course of DHF and improve its prognosis. Therefore, DHF becomes a research focus. This article aimed to introduce the new progress in the pathogenesis, diagnosis and treatment of DHF.

【Key words】 diastolic heart failure; stroke volume; pathologic process; therapy

Corresponding author: ZHANG Yu-Hui, E-mail: yuhuizhangjoy@163.com

舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)是一组以具有心衰(heart failure, HF)的症状和体征、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常或接近正常而舒张功能异常为特征的临床综合征, 又称为LVEF正常心衰(heart failure with normal left ventricular ejection fractions)、LVEF保留心衰(heart failure with preserved ejection fraction)。流行病学研究发现DHF的发生率较高, 由于不同文献存在着定义不同, 诊断标准不同、入选人群的年龄不同等, 因此报道的DHF的发生率跨度较大, 范围为30%~74%。美国心肺血液病研究院公布的资料表明, DHF已占HF总人数的52%。有研究证明^[1]DHF的发生, 随着年龄的增加而增加, 在>70岁的患者中发病率高达50%, 是老年人死亡的主要病因之一。因此进一步认识老年性DHF的发病机制、治疗和预防有非常重要的意义。

1 病因和发病机制

DHF是由于舒张期左室主动舒张(松弛)能力受损和心肌顺应性下降, 使心室腔在舒张期不能接纳足够的血量来维持正常的舒张压和适当的搏血量而引起的。临床上DHF多见于老年人, 肥胖人、高血压病、冠心病、肥厚型心肌病、浸润和限制型心肌病、肺动脉高压、心包疾病和心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者。引起DHF的病因主要有:(1)左心室质量增加、室壁肥厚;(2)原发性心肌硬度增加或心肌病变;(3)心肌缺血或能量代谢异常;(4)心肌收缩和舒张不均性^[2]。

研究表明, 随着年龄的增加, 动脉弹性出现生理性降低, 收缩压和脉压差增加, 同时心脏的舒张功能也出现生理性减退。30岁后舒张功能减退明显, 40岁以后舒张功能的减退相对变缓, 而60岁后, 舒

张功能的生理性减退再次加剧, 这使 > 60 岁人群的舒张功能轻度不全的发病率非常高^[3]。舒张功能生理性减退主要表现为舒张早期E波峰值流速 (E) 降低, E平均速度降低, 舒张早期与舒张晚期流速比值[E/舒张晚期A波的峰值流速 (A)]比率 < 1, 左室质量增加。目前认为, 随年龄增长, 舒张功能减退的主要原因是肌浆网对Ca²⁺的重摄入速率减慢, 导致细胞质舒张期钙浓度的增加, 从而引起主动松弛和被动僵硬度的异常。同时, 老年人中高血压、冠心病、AF等发病率较高, 因而造成老年人中DHF发病率较高。在老年患者中, 高血压诱导的压力负荷增加可导致心肌肥厚进展及左心室僵硬度增加。心肌肥厚伴有Ca²⁺调控和肌丝活性降低引起的心室主动松弛受损, 及间充质纤维化导致的舒张期顺应性降低^[4]。冠心病常导致心肌缺血, 急性缺血时, 心肌迅速发生心室舒张、水肿堆积、纤维化及炎症改变, 当并存心肌肥大和代谢紊乱时, 这些改变可加重舒张功能不全, 并可突然导致DHF。而慢性缺血主要引起纤维化及瘢痕形成增加, 导致舒张功能不全、心室僵硬及心脏泵能力降低^[5]。舒张晚期的心房P波经电机械耦联过程, 而转化为心房收缩, 使房内压升高, 并使舒张晚期左房室间压差再次增大, 从而形成跨二尖瓣血流的A峰——心房舒张晚期的这一作用称为辅助泵作用。心房辅助泵作用约占整个舒张功能的30%。AF能引起心房辅助泵作用的下降, 影响舒张功能^[6]。因此老年性DHF有其特殊性, 既有本身心血管功能伴随年龄增加而呈现的退行性改变, 也有老年人易伴发心血管病的因素。因此在诊断治疗过程中, 应该充分考虑其病因, 着重从病因干预, 力求获得良好的疗效。

2 DHF的诊断

DHF的诊断较为困难, 有时较难与收缩功能不全性HF鉴别, 目前尚缺乏DHF的统一诊断标准。欧洲心脏病学协会 (European Society of Cardiology, ESC) 于1998年制定了原发性DHF的诊断标准^[7], 要求必须同时具备以下3点: (1) 有HF的症状及体征; (2) 心脏收缩功能正常或大致正常; (3) 左室弛张、充盈、舒张顺应性异常, 室壁僵硬度增加。Vasan和Levy建议^[8]将DHF分为“确定的”、“很可能的”和“可能的”3类。确定的DHF需要有慢性HF的确切证据、收缩功能正常和心导管术下舒张功能不全的客观证据。如果缺乏DHF的客观依据而符合前两项, 则属于“很可能的DHF”。如果符合第一项标准且LVEF > 50%, 但LVEF不是

在HF发生72h内测定的, 则属于“可能的DHF”。这种分类可使我们对DHF患者的认识更为明朗。

今年2月我国发布了《2014年中国HF诊断和治疗指南》^[9], 在综合欧洲和美国指南标准的基础上, 根据我国多年的临床研究以及实践经验指导, 提出了我国的DHF诊断标准, 主要临床表现有: (1) 有典型的HF症状和体征; (2) LVEF正常或轻度下降 (≥45%) 且左室不大; (3) 有相关结构心脏病存在的证据 (如左心室肥厚和左心房扩大) 和 (或) 舒张功能不全; (4) 超声心动图检查无心脏瓣膜病, 并可排除心包疾病, 肥厚性心肌病, 限制型 (浸润性) 心肌病等。其他需要考虑的因素应该符合本病的流行病学特点: 大多为老年患者, 女性, HF病因为有高血压或长期有高血压病史, 部分患者可伴有糖尿病、肥胖、AF等, B型脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和 (或) N末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 测定有参考价值, 但是尚有争论。如测定值在轻或中度增高, 或至少在“灰区值”之间, 有助于诊断。

3 心脏舒张功能的评价

超声心动图通常采用左房室瓣口E/A比值来评价左室舒张功能。正常时1 < E/A < 2; 轻度左室舒张功能障碍时E/A < 1, 提示左室舒张功能受损, 左室充盈压正常; 重度左室舒张功能障碍时E/A > 2, 提示左室限制性充盈异常, 特别是在限制性心肌病患者中——当左室舒张性和僵硬度均有异常时, E/A比值可正常, 称之为“假性正常化”。因其无创简便易行, 目前在临床中较为常用, 也是众多临床试验中较为常用的^[10,11]。

多普勒组织成像 (tissue Doppler imaging, TDI) 主要通过测定心肌运动速度评价心肌舒张功能。心肌运动速度相对不受心脏负荷的影响, 是目前评价左室舒张功能的主要指标之一。当E (二尖瓣早期流速) /E' (二尖瓣环舒张早期运动速度即心肌伸长速度) > 15时左室充盈压增高, 当 < 8时充盈压降低, 以E/E' > 15作为临床预测指标, 其预测作用明显优于普通超声结果。因此E/E' > 15被认为是DHF的有力证据, E/E' < 8即诊断DHF依据不足。若E/E' 在8~15范围内, 则属于DHF的可疑患者, 确诊还需要进一步的检查。二尖瓣环侧面的E/E'值是最准确的。但是TDI因超声束的夹角, 心动周期中心脏的整体移动、呼吸、高帧幅率多重反射伪影致重复性差等均影响测量结果^[12]。

核素心血池显像从左心室时间——放射性核素

线可测量高峰充盈率 (peak filling rate, PFR)、高峰充盈时间 (time to peak filling rate, TPFR) 和前1/3充盈分数 (1/3 filling fraction, 1/3FF) 等表示舒张功能的指标。左室舒张功能障碍患者PFR、1/3FF降低, TPFR延长。但此方法目前不是常规的评价方法^[13]。

有研究认为, 血浆BNP水平也可反映左室舒张功能障碍。心室收缩功能正常的患者, 如果BNP水平升高和舒张期充盈异常, 可能有助于对心室舒张功能减退的诊断。但是目前, 该指标对于DHF的诊断尚有争论^[14]。

心导管术通过微型液体测压计和心腔造影测量左室压力和容积, 这是评价左室舒张功能的金标准。反映左室舒张的指标有: 最大左室压力下降速率 (dp/dt); 等容舒张时间 (isovolumetric relaxation time, IVRT); 舒张时间常数 (relaxation time constant, T), 这是目前测定速率的唯一可靠指标。但是因其有创性, 不能广泛应用。

4 老年性DHF的治疗

治疗DHF有效的药物尚未肯定, 可以参考的资料仍然有限, 因此, 现时提出肯定的推荐意见尚有困难, 也无统一的规范化治疗方案。但目前临床应用治疗收缩性HF的药物 (洋地黄类除外) 均能缓解DHF的症状, 为了证实两者药物治疗类同的循证医学研究正在进行之中。DHF的临床研究 (PEP-CHF、CHARM-Preserved、I-PRESERVE、SENIORS等研究) 未能显示血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 等药物可以改善DHF的预后和降低病死率。而且这几个临床试验均选择了老年性DHF患者为研究对象。PEP-CHF试验^[15]入选了850例年龄 > 70岁的慢性DHF患者, 随机运用培哚普利 (perindopril) 4mg/d 或安慰剂, 随访期间, 培哚普利治疗组患者症状及运动能力得到改善, 因HF住院治疗更少, 然而对长期患病率及病死率的影响仍不确定。I-PRESERVE研究^[16]纳入4 128例年龄 \geq 60岁, LVEF \geq 45%的HF患者, 随机分组运用厄贝沙坦 (irbesartan) 300mg/d, 与安慰剂相比较。所有患者随访平均49.5个月。两组的病死率、心血管事件住院治疗的主要终点事件及次要终点事件无统计学差异。SENIORS纳入年龄 > 70岁HF患者2 128例, 对LVEF > 40%的患者平均随访21个月, 奈必

洛尔 (nebivolol) 组的全因死亡率及因心血管疾病住院治疗安慰剂组相比没有差异^[17]。VALIDD试验仅提示对于高血压的DHF患者降压治疗有益, 因此针对老年DHF患者的症状、并存情况以及危险因素的综合治疗显得尤为重要。

目前多个指南推荐的DHF的治疗中, 仅合并高血压的DHF患者积极控制血压列为A类证据, 其余均列为C类证据。治疗原则包括。(1) 积极控制血压: 目标血压宜低于单纯高血压患者的标准, 即收缩压 < 130/80mmHg (1mmHg = 0.133kPa), 5大类降压药物均推荐应用, 优选ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂。(2) 应用利尿剂减轻患者的负荷: 由于左室壁僵硬、顺应性下降, 舒张容量减少, 左室只能通过足够的舒张期压力才能保证舒张末期有足够的容量, 以保证心排出量。利尿剂可以减少血容量和回心血量, 减轻肺淤血。但如过多, 使左室舒张期压力过于降低, 必将影响舒张末期容量, 降低心排出量, 使病情加重。目前美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) /美国心脏联合会 (American Heart Association, AHA)、欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 和我国认为, DHF患者体液负荷过重时应给予利尿剂治疗, 但应注意避免过低前负荷导致的心搏量和心排出量下降。(3) 控制和治疗其他基础疾病和合并症: 有DHF和AF的患者应给予 β 受体阻滞剂或者非二氢吡啶类钙通道阻滞剂来控制室率, 以及抗凝药物。如有可能, 转复并维持窦性心律对患者有益。应用地高辛将增加心肌收缩力和心肌耗氧量, 抑制舒张期心肌细胞内钙离子的清除, 加重心肌弛张功能的损害, 故不应用于DHF。积极治疗糖尿病, 控制血糖。肥胖者要减轻体质量。伴有左心室肥厚的人, 为了逆转左心室肥厚和改善心室的舒张功能, 可以用ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂。(4) 血运重建治疗有缺血证据的患者^[9,18]: 有DHF及缺血客观证据的患者应考虑冠状动脉血管重建。

5 DHF治疗进展新的策略

研究显示^[19]盐皮质激素如醛固酮能加重左心室舒张功能不全及纤维化, 高血压大鼠DHF模型研究显示醛固酮受体拮抗剂可降低左心室僵硬度及纤维化。这提示高血压引起的舒张功能不全可能从醛固酮受体拮抗剂中获益。Borbély等研究发现^[20], 磷酸化的肌节蛋白下降程度与DHF时舒张功能障碍程度有关, 由此推测磷酸化的肌节蛋白将成为DHF患者心肌特异性药物治疗的新靶点。近期研究发现^[21]

他汀类药物可以降低DHF患者的病死率,其原因可能为抗心肌纤维化、轻度降血压及增加动脉壁的顺应性,因此他汀类药物也成为DHF治疗的一个新希望。与其他疾病治疗一样,基因治疗在DHF治疗领域也进行了积极的探索,取得了一定的效果。转基因试验使肌钙蛋白基因在大鼠心肌中过表达,减轻钙超载,大鼠的心肌舒张功能明显改善,其机制可能与减轻钙超载有关;抑制基质金属蛋白酶组织抑制剂-1基因过表达,可减轻大鼠缺血心肌的纤维化程度,从而改善舒张功能^[22]。

6 预 后

与收缩性HF相比,DHF的死亡率低,不同研究得到的比率有所不同。而再住院率和门诊就诊频率较高,老年患者这种现象更加明显,当年龄>70岁时,DHF患者死亡率接近收缩性HF。DHF患者的预后与伴发的基础心脏病程度明显相关,伴发冠心病及心脏瓣膜病者(未经手术治疗)的预后差,而非缺血性、非瓣膜病的DHF患者年死亡率为2%~3%。

在DHF的防治道路上,希望与挑战并存。目前中国正在步入老龄化社会,DHF发生的比例正在上升,因此DHF的防治任务十分繁重。基础研究正在逐步揭示DHF的机制,新的诊断手段和方法也为DHF的诊断和研究提供了客观依据,新药以及基因疗法为DHF的治愈带来希望。

【参考文献】

- [1] Chatterjee K. Primary diastolic heart failure[J]. *Am J Geriatr Cardiol*, 2002, 11(3): 178-187.
- [2] Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, *et al.* Angiotensin II type 1 and endothelin type A receptor antagonists modulate the extracellular matrix regulatory system differently in diastolic heart failure[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(2): 437-444.
- [3] Jugdutt BI. Aging and heart failure: changing demographics and implications for therapy in the elderly[J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(5): 401-405.
- [4] Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, *et al.* Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis[J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(6): 483-490.
- [5] Martos R, Baugh J, Ledwidge M, *et al.* Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2007, 115(7): 888-895.
- [6] Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2008, 22(2): 111-118.
- [7] European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(7): 990-1003.
- [8] Vasani RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria[J]. *Circulation*, 2000, 101(17): 2118-2121.
- [9] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Journal of Cardiology editorial board. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Heart Failure in China(2014)[J]. *Chin J Cardiol*, 2014, 42(2): 98-122. [中华医学会心血管病学分会,《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2014[J].*中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.]
- [10] Alagiakrishnan K, Banach M, Jones LG, *et al.* Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults[J]. *Ann Med*, 2013, 45(1): 37-50.
- [11] Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, *et al.* Assessment of diastolic heart failure. Current role of echocardiography[J]. *Herz*, 2013, 38(1): 18-25.
- [12] Paulus WJ, Tschoepe C, Sanderson JE, *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2539-2550.
- [13] Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment[J]. *Semin Dial*, 2012, 25(1): 35-41.
- [14] Rutten FH, Cramer MJ, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: diastolic heart failure[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2012, 156(45): A5315.
- [15] Shah RV, Desai AS, Givertz MM[J]. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(3): 260-267.
- [16] Campbell RT, Hund PS, Castagno D, *et al.* What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(23): 2349-2356.
- [17] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(3): 215-225.
- [18] Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart

- Failure: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(16): e240-e327.
- [19] Mohammed SF, Ohtani T, Korinek J, *et al.* Mineralocorticoid accelerates transition to heart failure with preserved ejection fraction *via* “nongenomic effects”[J]. *Circulation*, 2010, 122(4): 370-378.
- [20] Borbély A, van der Velden J, Papp Z, *et al.* Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure[J]. *Circulation*, 2005, 11(6): 774-781.
- [21] Fukuta H, Sane DC, Brucks S, *et al.* Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report[J]. *Circulation*, 2005, 112(3): 357-363.
- [22] Jayasankar V, Woo YJ, Bish LT, *et al.* Inhibition of matrix metalloproteinase activity by TIMP-1 gene transfer effectively treats ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2004, 110(11 Suppl 1): II 180-186.
- (编辑: 李菁竹)

· 消 息 ·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

《中华老年心脑血管病杂志》是由解放军总医院主管、主办的医学专业学术期刊。1999年12月创刊, 2000年纳入国家科技统计源期刊。2004年4月被确定为中国医药卫生核心期刊, 同年10月获全军期刊优秀学术质量奖。主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容, 包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目有指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等, 是一本具有可读性和指导性的杂志。本刊为月刊, 大16开本, 96页, 铜版纸印刷, 每期订价15.00元, 全年180.00元。邮发代号: 2-379, 国内统一刊号: CN 11-4468/R, 国际标准刊号: ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址: 100853 北京市复兴路28号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话: 010-66936463

E-mail: zhlnxng@sina.com.cn

网址: <http://www.zhlnxng.com.cn>