

心力衰竭的机制及诊疗的研究

刘革铭,马洪俊,刘毅,王玉平,李振龙,陈凌

(天津市滨海新区海滨人民医院心血管内科,天津 300280)

摘要:心力衰竭是临床一种常见的多发病,是各种心血管疾病终末阶段的临床综合征,具有发病率高、预后差的特点。目前,心力衰竭发病机制尚未完全明确,临床治疗方法多样。本文对心力衰竭的发病机制及诊疗方面的研究进行综述,以期为提高临床心力衰竭诊断和治疗水平提供一定参考依据。

关键词:心力衰竭;发病机制;心律失常;心肌肥厚;心室重构;循环障碍

中图分类号:R541.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.022

文章编号:1006-1959(2022)10-0091-04

Mechanism, Diagnosis and Treatment of Heart Failure

LIU Ge-ming, MA Hong-jun, LIU Yi, WANG Yu-ping, LI Zhen-long, CHEN Ling

(Department of Cardiology, Haibin People's Hospital of Binhai New Area, Tianjin 300280, China)

Abstract: Heart failure is a common and frequently-occurring clinical syndrome in the terminal stage of various cardiovascular diseases, with high incidence and poor prognosis. At present, the pathogenesis of heart failure has not been completely clarified, and there are various clinical treatment methods. This paper reviews the pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure in order to provide some reference for improving the clinical diagnosis and treatment of heart failure.

Key words: Heart failure; Pathogenesis; Arrhythmia; Cardiac hypertrophy; Ventricular remodeling; Circulation disorder

心力衰竭(heart failure)是心脏收缩和舒张功能受损,射血和充盈能力减弱,导致组织灌注不足以及体循环和肺循环障碍的一组临床疾病^[1]。尤其是随着心血管疾病的发展率不断上升,心力衰竭发病率也呈不断升高趋势,并且已经成为社会公共卫生问题,严重威胁人们的健康安全。随着心力衰竭发病机制的不断深入研究,其诊断和治疗也取得新的进展,出现较多新的治疗方法,对改善心力衰竭预后和降低心血管终末事件发生具有良好的作用,为临床心力衰竭患者制定个体化治疗方案提供了更多的选择。本文从心力衰竭发病机制入手,对心力衰竭诊断、治疗研究进展进行综述。

1 心力衰竭发病机制

1.1 离子缺陷 心脏最基本的收缩就是通过离子交换进行调控,其中 Na^+ 、 Ca^{2+} 交换最为关键。相关研究显示^[2],提高 Ca^{2+} 水平可一定程度增强心力衰竭患者心脏收缩力,但是心律失常、心肌肥厚以及心肌凋亡风险升高。该结论提示 Ca^{2+} 参与心力衰竭的发生。在李小荣等^[3]的研究指出,心力衰竭患者血清 Na^+ 、 Ca^{2+} 浓度均降低。分析认为可能是由于离子缺失造成收缩功能降低,并激活钾通道改表达异常,进而可通过各种机制加重心室重构从而导致心力衰竭的发生。同时也有研究表明肌质网结构重组参与了心力衰竭的发生,内质网结构改变提示 Ca^{2+} 转换异常。

1.2 炎症和重构 心肌修复过程中,炎症反应是关键

的步骤之一。其中白细胞参与了坏死心肌细胞的清除,并且会启动心肌损伤修复过程,而心肌损伤和凋亡细胞释放的趋化因子,可能造成炎症细胞因子在坏死和非坏死趋于聚集,介入促进成纤维细胞活化、细胞外基质降解,并且会提高基质金属蛋白酶(MMP)的活性,进而造成心肌损伤、心功能不全的发生^[4]。缺血心肌细胞会释放三磷酸腺苷(ATP),可趋化局势细胞至炎症部位,以清除死亡细胞和残骸。中心粒细胞释放的 ATP 则会趋化其他中心例细胞至炎症部位,最终细胞外 ATP 趋化产物高水平表达,其均可通过调节免疫细胞和缺血再灌注损伤,进一步促进心肌的修复。劳荣海^[5]研究中发现,心肌梗死后 MMP 活性显著升高,且会导致心肌机制降解、心肌重构。但不是所有 MMP 均会造成心肌重构。正常机体心肌细胞会分泌一定量 MMP-28,心肌梗死后,其水平下降,巨噬细胞成为 MMP-28 合成和分泌的主要来源,其水平的修饰会导致左心室重构和心功能下降,进而增加不良风险事件。

1.3 免疫细胞失衡 在健康机体内, Th1 和 Th2 细胞功能基本保持一个动态平衡,一旦平衡失衡会造成免疫功能紊乱,进而促进疾病的发生和发展。在 Desai AS 等^[6]研究中发现,心力衰竭患者存在 Th1/Th2 细胞功能失衡,主要表现为前者细胞功能亢进,但是 Th2 却不能相应的增加,进而导致 Th1/Th2 升高。而 Th1/Th2 升高会造成炎症介质大量增加,但抗炎细胞因子增加不显著会导致心力衰竭患者细胞因子网络失衡^[7]。由此可见, Th1/Th2 细胞功能失衡可能是发生心力衰竭后病理性自身免疫应道的发生机制之一,参与

作者简介:刘革铭(1980.5-),男,天津人,本科,主治医师,主要从事心血管内科临床工作

了心力衰竭后心肌损伤的过程。

1.4 心肌肥厚 心肌肥厚是心肌损伤后的一种代偿表现,可一定程度增加心脏做功,改善心肌收缩功能。但是长期心肌肥厚会导致间质纤维化、心肌细胞凋亡,最终诱发心力衰竭。机体正常情况下,组蛋白去乙酰化酶(HDACs)会抑制心肌肥厚基因的表达,但是心肌肥厚时会刺激相关因子(蛋白激酶D、G蛋白耦联受体激酶5)等,进而活化HDACs激酶,引起组蛋白HDACs转位,继而与相关转录因子相互作用,抑制心肌肥厚基因表达作用减弱,进而导致心肌肥厚的发生^[8]。因此,限制可活化HDACs激酶的刺激因子,可能有利于预防心力衰竭的发生。有研究显示^[9],氧化的HDAC4和HDAC5的丝氨酸残骸也会导致HDAC4和HDAC5胞质内转位,因此调控HDACs活性,也可一定程度调控心力衰竭代谢失常引起心肌肥厚,但是具体的作用还需要临床进一步探究证实。

2 心力衰竭的诊断

目前,心力衰竭诊断生物标志物方面,B型利钠肽(BNP)和N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)是临床常用的指标,在急性心力衰竭预测中具有较高的价值。而不断地研究,最新研究中,micro-RNAs(miRs)被认为是诊断心力衰竭更准确的生物标志物。李思源等^[10]的研究发现,可溶性ST2属白介素1受体家族,是一种心肌重构、纤维化等心力衰竭发病机制密切相关的标志物,并且对急性心力衰竭地预测价值均已得到证实。而半乳糖凝集素-3是半乳糖苷结合凝集素的一员,广泛分布于成纤维细胞、巨噬细胞在内的多种细胞^[11]。因此,对心力衰竭的诊断也具有一定的潜在价值。总之,开发新的心力衰竭生物标记物和多种生物标记物的联合应用有助于心力衰竭病因判断、危险分层和预后评估,可将其作为今后研究的重点目标。

3 心力衰竭的治疗

3.1 新型治疗药物

3.1.1 沙库巴曲/缬沙坦 沙库巴曲/缬沙坦是目前首个合成的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂。在以往的研究发现脑啡肽酶抑制剂可介导利钠肽水平升高,增强利钠肽对肾素、血管紧张素、醛固酮系统的抑制作用。因此,研发成功了沙库巴曲/缬沙坦^[12]。徐炎^[13]的研究纳入300例射血分数保留心力衰竭患者,结果显示沙库巴曲/缬沙坦治疗患者血浆NT-proBNP水平显著低于对照组,临床心功能障碍评分、心绞痛发生次数均低于对照组。由此提示,沙库巴曲/缬沙坦对心力衰竭的具有良好疗效,由于该研究持

续了1年随访,其远期的有效性、安全性尚未完全明确,长期使用的安全性还需要临床进一步探究。但是该药物治疗费用相对较高,在临床应用会首受到一定的限制。

3.1.2 伊伐布雷定 伊伐布雷定可特异性抑制窦房结If电流,对心肌和血管系统无明显的影响。因此,该药物可特异性地降低患者心率。在马金浩^[14]的研究采用伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭伴心动过速的患者,结果显示其疗效优于 β 受体阻滞剂。但卢文杰等^[15]的研究显示,伊伐布雷定对冠心病伴左心室射血分数下降患者临床治疗效果不显著,但是对心率 ≥ 70 次/min的冠心病伴射血分数下降患者具有一定效果。因此,伊伐布雷定对心力衰竭的治疗有效性上存在差异,还需要大样本的研究证实。在Kamiya K等^[16]的研究结果中显示,伊伐布雷定不能有效改善稳定型冠心病和无心力衰竭症状的冠心病患者病死率,对患者的预后无显著效果。目前,关于伊伐布雷定的使用剂量更是无统一标准。因此,伊伐布雷定目前仅限于大剂量 β -受体阻滞剂后心率仍 >70 次/min射血分数下降的心力衰竭患者。

3.1.3 阿利吉仑 阿利吉仑属于口服型直接肾素抑制剂,临床试验中已经证实阿利吉仑可改善血流动力学,增加肾脏的血流灌注。在刘娟等^[17]的研究结果显示,阿利吉仑治疗患者NT-proBN、尿醛固酮水平均低于对照组($P<0.05$),进一步提示阿利吉仑可降低NT-proBN表达,进而减轻炎症反应,有效改善心肌细胞,进一步促进临床症状的改善。随访6个月发现,心力衰竭再次住院发生风险无明显变化,且在治疗期间阿利吉仑组患者高钾血症、低血压、肾脏损伤等并发症发生率高于对照组。因此,阿利吉仑临床治疗心力衰竭具有一定的疗效,但是其并发症发生率高,存在一定的治疗风险。尤其是对于合并慢性肾脏病和2型糖尿病患者,会加重病情的发展,临床应予以禁用或慎用。

3.1.4 胰高血糖素样肽-1(GLP-1) GLP-1受体属于肠道分泌的天然分泌肽,存在与肾脏、心脏、血管中,对血管内皮系统具有刺激作用,可调节Na离子水平,促进血管内皮修复,从而一定发挥一定程度的心肌保护作用。王福升等^[18]的研究显示,GLP-1受体激动剂可为能力供给损伤的心脏提供能力,进而提升心功能指标。但是也有研究显示,GLP-1受体激动剂利拉鲁对严重心力衰竭出院患者临床症状无显著作用。因此,GLP-1受体激动剂治疗心力衰竭的有效性存在争议,是否具有应用的价值,还需要不断的

探索证实。

3.1.5 维生素 D 血清 1,25-二羟维生素 D₃ 是维生素 D 的活性形式,对 MMP 活性具有一定的影响作用。在陈燕等^[19]的研究中显示,给予心力衰竭患者补充维生素 D 可改善心功能指标。分析认为可能是由于维生素 D 介导的信号转导和基因组活化,进而抑制心肌重构,促进心功能改善。因此,心力衰竭患者适当补充维生素 D 对患者的病情具有积极的影响。但是目前关于维生素 D 治疗心力衰竭的研究较少,具体的有效性还需要进一步证实和探究。

3.1.6 铁剂 临床慢性心力衰竭患者常见合并症是缺铁和贫血,且患者预后效果较差。Cannon JA 等^[20]的研究显示,慢性心力衰竭患者病情与缺铁密切相关,且成一定程度的正相关。分析认为可能是由于心力衰竭患者容易产生不良情绪,加之疾病本身对患者的影响,其抵抗力下降,生活治疗下降,长此以往会发生贫血。因此,补铁治疗从理论上分析,对心力衰竭患者具有良好的作用。岳正山等^[21]的研究给予心力衰竭伴缺铁患者静脉补铁治疗,结果显示其可有效减轻临床患者症状,提高患者的心功储备,且可提高患者的生活质量和运动耐量。因此,建议对心力衰竭患者给予常规铁代谢评估,并实施补铁治疗,具有良好的潜在应用价值。

3.1.7 中医药治疗 中医药在临床疾病治疗中具有其独特的优势,可充分发挥辨证论治的作用,实现标本兼治的目的。中医药治疗心力衰竭的方法较多,药物包括多种剂型。成莎^[22]的研究采用益气汤治疗心力衰竭,结果显示患者临床中医症状评分降低,脂质代谢指标显著改善。由此可见,益气汤对心力衰竭患者临床疗效具有一定的促进作用。益气汤可调节脂质代谢,且其多糖成分,可被心肌代谢为单糖,进而发挥保护心肌的作用,从而可促进临床症状减轻。目前,中医药治疗心力衰竭的研究较多,并且在改善心力衰竭临床症状、提高患者生活质量、改善心功能等方面均可发挥作用。但是中医药临床研究规模较小,样本数量有限,无统一的标准^[23]。今后,应加强对中医药治疗心力衰竭的科学性研究,为中医中药防治心力衰竭提供高质量的循证医学证据,从而促进中医中药治疗心力衰竭的发展。

3.2 非药物治疗

3.2.1 干细胞治疗 干细胞治疗是心力衰竭的新兴疗法,可帮助患者重建受损心肌,并恢复心功能。间充质干细胞具有强的分泌修复能力,还具有强大的免疫调节作用,是当前心力衰竭干细胞疗法的重要细胞来源之一。目前,已经发现的用于心力衰竭治疗

的间充质干细胞主要包括成人组织、围生期组织、多能干细胞^[24]。但是抑制细胞的存活率直接综合干细胞的完全再生能力,所以对干细胞治疗进行不断优化,提高临床疗效是当前干细胞治疗研究的重点^[25]。目前,干细胞移植已经取得一定的成果,但是多数还处于试验阶段,且干细胞是否为能够在临床实践常规应用的有效治疗方法还需要不断的研究确诊。

3.2.2 基因疗法 随着临床对心肌代谢和基于载体的基因转移策略在动物模型和临床初步试验中的研究,发现基因治疗可作为心力衰竭理想的选择。华朋铎^[26]的研究显示,钙离子 ATP 酶 2a 是心力衰竭潜在的靶点。钙离子 ATP 酶 2a 与心力衰竭的进展密切相关,可作为靶点进展治疗。但是在廖英勤^[27]的安慰剂随机对照研究中发现,基因治疗射血分数减少型心力衰竭患者终点事件无显著改善,且无安全性相关报告。该结论提示钙离子 ATP 酶 2a 可能不是心力衰竭治疗的正确靶点。虽然如此,但是钙离子 ATP 酶 2a 靶点是否有一定临床疗效仍有待观察目前关于基因治疗的研究较少,且困难重重,但是未来心力衰竭基因治疗的研究仍然着重于发展安全性、可行性、靶向性的基因转载体系,使目的基因能够在靶细胞内高效表达。

3.2.3 器械治疗 临床实践证明^[28],器械治疗可有效改善心力衰竭症状和降低病死率,成为终末期和重症心力衰竭患者的最后治疗选择。目前,心脏再同步化治疗仍是心力衰竭器械治疗中最主要的部分,对心功能分级Ⅲ~Ⅳ级伴宽 QRS 波,特别是完全性左束支传导阻滞患者的疗效显著,但仍有部分患者出现心脏再同步化治疗无反应^[29]。已有研究表明^[30],该技术有助于提高心脏再同步化治疗的率,能明显改善左心室重塑。近年来出现的左心室无导线起搏技术对改善心脏再同步化治疗反应率也发挥了一定的作用,但仍需大量临床实践的进一步验证。此外,新出现的左心室收缩调节器、经皮左心室重塑术和迷走神经刺激疗法等仍存在不同程度的缺陷,且远期疗效和安全性有待证实。

4 总结

随着临床对心力衰竭发病机制的深入研究和新型标志物的发现,促进了心力衰竭早期诊断,为良好的治疗奠定了基础。同时也促进了治疗方面的进步。随着临床新型治疗方法不断涌现,临床药物治疗对改善心力衰竭患者预后发挥了重要的作用,但是长期的安全性还需要进一步的研究证实。同时新型治疗方法研发对临床全方位、个体化综合治疗提供了有利的条件。希望随着今后对心力衰竭发病机制的

更进一步认识、对心力衰竭诊断指标的不断发现、对心力衰竭治疗方法的不断创新,将会为心力衰竭的治疗带来更大的突破。

参考文献:

- [1] Metra M, Carubelli V, Ravera A, et al. Heart Failure 2016: Still More Questions Than Answers [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 766–777.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6): 521–530.
- [3] 李小荣, 李新立. 强调多学科合作以优化药物和器械管理——2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断治疗指南解读[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(2): 129–133.
- [4] 孟爱亮, 武莉芳, 孙伯玉, 等. 胰岛素强化治疗对急性心肌梗死伴应激性高血糖患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症反应、心功能及主要不良心血管事件的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(1): 75–79.
- [5] 劳荣海. 托伐普坦对慢性充血性心力衰竭患者心功能及神经内分泌因子的影响[J]. *吉林医学*, 2018, 39(7): 1265–1267.
- [6] Desai AS, Solomon S, Claggett B, et al. Factors associated with noncompletion during the run-in period before randomization and influence on the estimated benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(6): e002735.
- [7] 姚树鹏, 李富强. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染对 Th1/Th2 平衡及细胞因子表达的影响 [J]. *河北医药*, 2020, 42(23): 3580–3583.
- [8] 曹珊珊, 李瑞芳, 方伟进, 等. 组蛋白去乙酰化酶 8 对肾性高血压大鼠心肥大的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(2): 253–257.
- [9] 龙松兵. 心房颤动伴充血性心力衰竭导管射频消融治疗远期临床预后观察: 对比药物心率控制的治疗 [D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [10] 李思源, 周杰, 张鸥, 等. 高敏心肌肌钙蛋白对心力衰竭的诊断及预后评估价值[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(1): 77–80.
- [11] 徐晓晓, 贾如意, 王涛, 等. 半乳糖凝集素-3、可溶性基质溶素-2 检测对心力衰竭诊断的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 24(9): 389–390.
- [12] 杨志星. 稳心颗粒联合常规西医治疗慢性心力衰竭地临床观察[J]. *光明中医*, 2018, 33(10): 1420.
- [13] 徐炎. 盐酸贝那普利片与缬沙坦影响老年急性心肌梗死患者心功能的随机对照研究[J]. *中国药业*, 2016, 25(6): 52–54.
- [14] 马金浩. 伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭伴窦性心动过速的临床观察 [J]. *河南医学高等专科学校学报*, 2019, 31(1): 18–20.
- [15] 卢文杰, 韩战营, 潘亮, 等. 维格列汀在心力衰竭合并 2 型糖尿病患者中的安全性研究[J]. *医学与哲学*, 2018, 39(12): 35–38.
- [16] Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(2): 212–219.
- [17] 刘娟, 梁珍玲, 谢晓华. 阿利吉仑联合血管紧张素 II 受体拮抗剂对老年高血压性心脏病患者血压控制及左心室功能的影响[J]. *中国处方药*, 2020, 15(7): 47–49.
- [18] 王福升, 孙筱璐, 王国干. NT-proBNP 与 BNP 作为生物学标记物在心力衰竭中的应用差异[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2017, 12(3): 289–292.
- [19] 陈燕, 柳达, 罗文利, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清维生素 D 水平与病情严重程度及心血管事件的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 25(5): 101–104.
- [20] Cannon JA, Shen LJ, Hund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (1): 129–137.
- [21] 岳正山, 汤成春. 静脉补充铁剂对心力衰竭伴铁缺乏患者预后的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 25(4): 59–61.
- [22] 成莎. 补中益气汤对气虚型冠心病心衰心功能及 TNF- α 水平的影响[J]. *广州中医药大学*, 2016, 3(1): 215–217.
- [23] 张辉, 周文平, 刘刚琼, 等. 沙库巴曲缬沙坦与依那普利对缺血型心肌梗死患者血流介导的血管扩张功能及颈动脉内中膜厚度的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5): 457–459.
- [24] 冀楠. 益气活血方联合骨髓间充质干细胞干预心肌梗死后心室重构的实验研究[J]. *天津中医药大学*, 2021, 6(1): 97–99.
- [25] Tschöpe C, Kherad B, Klein O, et al. Cardiac contractility modulation: Mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (1): 14–22.
- [26] 华朋铎. 左西孟旦对慢性心衰患者血液流变学、心肌损伤及心功能的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2017, 12(5): 172–175.
- [27] 廖英勤. 短链酰基辅酶 A 脱氢酶在心力衰竭中的作用 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [28] 高阳, 梁延春, 于海波, 等. 接受血管植入型电子器械治疗的心力衰竭患者术后心率管理的研究 [J]. *华心血管病杂志*, 2018, 24(3): 303–305.
- [29] Kuschky J, Rudic B, Liebe V, et al. Cardiac contractility modulation for treatment of chronic heart failure [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2018, 29(4): 369–376.
- [30] 胡威, 马凌, 苏芳菊, 等. 左室四极导线介导的多位点起搏技术在窄 QRS 波慢性心力衰竭患者的临床应用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 20(4): 42–44.

收稿日期: 2021-12-02; 修回日期: 2021-12-17

编辑/肖婷婷