

慢性射血分数降低性心力衰竭治疗的研究进展

张 婷, 郭文玲



摘要:从病因、药物和非药物 3 方面对慢性射血分数降低性心力衰竭的治疗进行综述, 提出研究新型抗心力衰竭药物及新型器械可用于治疗。

关键词:慢性射血分数降低性心力衰竭; 病因治疗; 药物治疗; 非药物治疗

中图分类号: R541.6 R256.2 **文献标识码:** A **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.16.016

慢性心力衰竭是指在原有慢性心脏病基础上出现的心力衰竭症状和体征, 一般均有心脏代偿机制参与^[1]。慢性心力衰竭是大多数心脏疾病发展的终末阶段, 临床表现为肺循环和体循环淤血。慢性心力衰竭主要病理生理机制是心肌死亡(包括心肌细胞凋亡、坏死等)和神经内分泌系统异常激活, 其中交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活导致的心肌重构是慢性心力衰竭发生、发展的重要病理基础。依据左室射血分数(LVEF)是否降低将慢性心力衰竭分为慢性射血分数降低性心力衰竭(HF-REF)和慢性射血分数保留性心力衰竭(HF-PEF), 慢性 HF-REF 是指 LVEF \leq 40% 的慢性心力衰竭, 又称慢性收缩性心力衰竭。近年来流行病学调查显示, 慢性心力衰竭病人约 50% 为慢性 HF-REF 病人, 目前关于慢性 HF-REF 病因治疗受到广泛重视, 治疗基础疾病对改善慢性心力衰竭病人心功能及预后较好疗效; 其次, 抗心力衰竭药物在慢性 HF-REF 治疗中占主导地位, 除临床常用改善症状及预后的抗心力衰竭药物外, 目前较多治疗慢性心力衰竭的新型药物相继引入临床, 由于它们在治疗过程中取得较好疗效, 逐渐被接受; 再者, 一些慢性心力衰竭合并心律失常及药物难以纠正的顽固性心力衰竭, 非药物治疗表现出独特优势。现综述慢性射血分数降低性心力衰竭治疗的研究进展。

1 病因治疗

随着对慢性 HF-REF 认识的逐步深入, 其病因治疗越来越受到关注, 有研究表明, 慢性心力衰竭的常见病因包括冠状动脉性心脏病(简称冠心病)、高血压病, 其中冠心病所致的心肌损伤或坏死是慢性 HF-REF 常见病因, 对冠心病合并慢性 HF-REF 病人, 冠心病优化药物治疗及血管再通可明显改善慢性心力衰竭病人症

状及心功能, 且可显著提高生存质量; 其次, 高血压所致的心脏压力负荷增加是导致慢性 HF-REF 发生的重要因素。近年来, 我国高血压发病率呈逐年升高趋势, 长期高血压状态可增加心脏后负荷, 导致左心室泵血功能下降, 引起心肌收缩功能障碍, 导致慢性 HF-REF 的发生, 因此, 积极有效地控制血压可明显改善高血压合并慢性 HF-REF 病人心功能, 延缓心力衰竭进展。除冠心病、高血压病等心血管疾病造成慢性心力衰竭的发生, 抑郁、焦虑等心理疾病在慢性心力衰竭进展中发挥重要作用, 同时也是慢性心力衰竭病人预后不良的重要因素, 对合并抑郁、焦虑的慢性心力衰竭病人, 需要适时给予心理疏导及心理治疗, 必要时给予抗抑郁或抗焦虑药物对症治疗, 综合性情感干预可延缓心力衰竭进展, 提高病人生活质量。

2 药物治疗

2.1 RAAS 抑制剂

2.1.1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) ACEI 的作用机制是通过竞争性抑制血管紧张素转换酶从而抑制 RAAS, 并通过抑制缓激肽降解, 发挥扩血管作用。有研究表明, ACEI 可抑制慢性心力衰竭病人的心肌重构, 并明显改善病人心功能及预后^[2]。2016 年欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭指南指出, LVEF 降低的有症状心力衰竭病人联用 β -受体阻滞剂和 ACEI 可降低再住院率及死亡率^[3]。

2.1.2 血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB) ARB 通过阻断血管紧张素 II 与 AT1 受体结合阻断 RAAS, 与 ACEI 不同的是 ARB 无抑制缓激肽降解作用, 因此较少出现干咳、血管性水肿等副作用。目前, ARB 类药物已应用于慢性心力衰竭的临床治疗中, 有研究表明其疗效并不优于 ACEI 类, 因此对不能耐受 ACEI 类病人改用 ARB 类药物^[4]。

2.1.3 醛固酮受体拮抗剂 醛固酮受体拮抗剂通过抑制心肌重塑、防止心肌纤维化, 改善慢性心力衰竭病人远期预后。目前, 临床常用的醛固酮受体拮抗剂包括螺内酯和依普利酮。RALES 研究表明, LVEF $<$ 35% 的慢性心力衰竭病人, 在标准治疗基础上加用螺内酯

作者单位 山西医科大学(太原 030001)

通讯作者 郭文玲, E-mail: 407210087@qq.com

引用信息 张婷, 郭文玲. 慢性射血分数降低性心力衰竭治疗的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(16): 2458-2461.

可使病人死亡风险降低 30%，住院风险降低 35%；依普利酮是一种新型的醛固酮受体拮抗剂，不仅可抑制 RAAS 的异常激活，还可抑制炎症细胞因子表达，显著改善慢性心力衰竭病人心功能^[5]。有研究表明，依普利酮通过抑制一些细胞因子水平达到延缓慢性心力衰竭进展的目的，从而提高慢性心力衰竭病人的生活质量及院外生存率，且经依普利酮治疗后慢性心力衰竭病人心功能相关指标得到明显改善^[6]。

2.1.4 肾素抑制剂 肾素抑制剂通过阻断血管紧张素原向血管紧张素 I 转化，起到抑制 RAAS 异常激活的作用。阿利吉仑是一种新型肾素抑制剂，Mcmurray 等^[7]研究表明，将传统抗心力衰竭药物与阿利吉仑联用，可明显降低慢性心力衰竭病人血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)，但对部分慢性 HF-REF 病人，阿利吉仑不能明显改善病人短期预后^[8]。ASTRONAUT 临床研究显示，阿利吉仑不能显著降低慢性失代偿性心力衰竭病人再住院率及病死率，而且增加心力衰竭病人发生高钾血症、低血压风险^[9]。

2.2 β-受体阻滞剂 β-受体阻滞剂主要通过抑制交感神经的异常激活发挥抗心力衰竭作用，同时可降低心率及改善心肌重塑。慢性心力衰竭病人在无绝对禁忌证情况下均推荐从小剂量开始服用 β-受体阻滞剂，之后逐渐加至最大耐受剂量并长期维持。临床研究表明，β-受体阻滞剂可显著改善慢性心力衰竭病人心功能，提高院外生存质量，且明显降低猝死发生风险^[10-11]。

2.3 利尿剂 慢性心力衰竭常伴有循环负荷增加，易导致肺循环和体循环淤血，临床表现为运动耐量下降、呼吸困难和水肿。利尿剂可明显减轻慢性心力衰竭病人液体潴留，其主要作用原理通过减少病人全身循环血量而降低心脏负荷，从而达到提高慢性心力衰竭病人运动耐量和改善心功能目的；其次，利尿剂与其他抗心力衰竭药物联用，有助于取得较好的抗心力衰竭疗效。临床传统的利尿剂包括袢利尿剂、噻嗪类及保钾利尿剂，常规利尿剂在改善病人液体潴留同时易导致电解质紊乱，尤其是低钠血症，低钠血症是预测心力衰竭预后较差的一项独立危险因素，故慢性心力衰竭病人使用利尿剂同时预防电解质紊乱的发生。托伐普坦作为一种新型利尿剂，主要通过阻止抗利尿激素分泌而促进体内水分清除，无排钠作用，从而避免低钠血症发生。有研究表明，托伐普坦与袢利尿剂联用在减轻液体潴留同时降低电解质紊乱发生率^[12]。Xiong 等^[13]对托伐普坦治疗心力衰竭长期及短期疗效进行荟萃分析，结果表明托伐普坦不能为心力衰竭病人带

来长期获益，且不能显著降低心力衰竭病人的远期死亡率，可明显改善伴有液体潴留和(或)低钠血症慢性心力衰竭病人的临床症状。

2.4 正性肌力药 洋地黄、β受体兴奋剂、磷酸二酯酶抑制剂等常规强心药已熟知，由于其治疗慢性心力衰竭方面存在一定局限性，故一直探索新型的强心药。左西孟旦是一种新型的强心药，主要通过提高心肌细胞对钙离子敏感性，增强心肌收缩力，且通过介导三磷酸腺苷敏感钾通道发挥扩血管作用^[14]。2016 年中国心力衰竭合理用药指南指出，左西孟旦作用机制与 β 肾上腺素不同，可与 β-受体阻滞剂联用治疗慢性心力衰竭^[1]。Gong 等^[15]对左西孟旦与多巴酚丁胺相比治疗心力衰竭病人益处进行荟萃分析，结果显示，与多巴酚丁胺相比，左西孟旦可显著降低慢性心力衰竭病人 NT-proBNP 水平和死亡率。

2.5 其他新型药物

2.5.1 伊伐布雷定 伊伐布雷定的作用原理通过选择性抑制心脏窦房结起搏电流而降低窦房结发放冲动频率，从而减慢心率^[1]，改善慢性心力衰竭病人心功能及预后。SHIFT 研究纳入 6 558 例纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级、心率 ≥ 75 次/min 且 LVEF ≤ 35% 的慢性心力衰竭病人，结果显示伊伐布雷定组再住院率和心血管死亡风险降低 18%，且心功能得到明显改善^[16]。2016 年 ESC 心力衰竭诊疗指南提出，经过传统抗心力衰竭药物治疗后仍有 LVEF ≤ 35% 且心率 ≥ 70 次/min 的慢性心力衰竭病人，加用伊伐布雷定以降低心力衰竭病人再住院率与死亡率^[5]。

2.5.2 脑钠肽(BNP)类 BNP 是由心肌细胞合成的重要心力衰竭标志物，BNP 升高对心力衰竭的发生发展有一定的预测价值^[17]。冻干重组人脑利钠肽(新活素)是目前临床常用的脑钠肽，具有排钠、利尿、扩张血管等作用；其次，通过抑制 RAAS 及交感神经系统过度激活而发挥抗心力衰竭作用，临床上常用于急性失代偿性心力衰竭的治疗；有研究表明，新活素可改善慢性心力衰竭病人的症状及心功能，以降低慢性心力衰竭病人的住院率及死亡率^[18]。奈西立肽是基因重组 BNP，与新活素相似，具有利尿、扩血管及抑制 RAAS 及交感神经活性作用，且可明显降低肺动脉压及肺血管阻力^[19]。有研究表明，奈西立肽安全性及耐受性相对较好，长期应用奈西立肽治疗的慢性心力衰竭病人院外生存周期更长^[20]。

2.5.3 血管紧张素受体——脑啡肽酶抑制剂(LCZ696) LCZ696 是 ARB 类缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂前体物质沙库必曲复合制剂，其作用原理是通过

减少利钠肽降解及抑制 RAAS 活性而发挥抗心力衰竭作用^[21]。PARADIGM-HF 大型临床试验纳入 8 442 例 NYHA 分级 II ~ IV 级心力衰竭病人,比较 LCZ696 与依那普利减少心血管原因住院率和死亡率疗效,结果表明,LCZ696 较 ACEI 类药物可显著降低心力衰竭病人住院率、病死率及全因死亡率,且 LCZ696 组肾功能损害、高钾血症、干咳等并发症少于 ACEI 组^[22]。Burnett 等^[23-24]荟萃分析显示,LCZ696 不仅对心力衰竭病人有显著效果,而且对高血压及肾功能不全病人有良好的疗效,目前已获得美国食品药品监督管理局(FDA)、加拿大等批准,治疗慢性 HF-REF 病人。

2.6 中医中药治疗 中医辨证理论认为心力衰竭多属于本虚标实、虚实夹杂,即在气虚、阳虚基础上,兼有气滞、血瘀、痰饮等实证表现^[1],因此对心力衰竭的临床治疗,应综合考虑虚实情况下给予中医药治疗。芪苈强心胶囊是临床上用于治疗慢性心力衰竭常见的中成药之一,兼顾标本,可改善慢性心力衰竭病人心肌纤维化和心室重构。目前,中成药治疗慢性心力衰竭方面研究较少,有待进一步完善,今后中成药可能为慢性心力衰竭的治疗带来新希望。

3 非药物治疗

3.1 心脏同步化治疗(CRT) CRT 通过增加左室充盈时间、减少不同步收缩从而达到治疗慢性心力衰竭目的^[6]。慢性心力衰竭病人 CRT 适应证^[16]包括:已接受最佳药物治疗持续存在心力衰竭症状、LVEF \leq 35%、NYHA 心功能分级 III ~ IV 级、窦性节律时心脏不同步、QRS 波群宽度 \geq 120 ms 合并左束支传导阻滞或 QRS 波群宽度 \geq 150 ms。单纯 QRS 波群宽度 $<$ 130 ms 病人不宜植入 CRT^[5]。CRT 可改善慢性心力衰竭病人症状及提高生活质量,降低住院率及病死率。有研究发现,临床上 33% CRT 植入病人出现对 CRT 治疗无反应,鉴于 CRT 治疗慢性心力衰竭的局限性,结果发现左室心内膜起搏和无导线起搏在心力衰竭治疗具有独特优势,心内膜起搏避开心外膜起搏在冠状动脉走形的局限性,可更好地提高心脏收缩力,由于其对穿刺技术的要求高且有血栓形成等风险,故心内膜起搏在临床上应用受到一定程度限制,有待进一步研究完善^[25]。

3.2 植入型心律转复除颤器(ICD)治疗 严重心律失常是慢性心力衰竭病人常见的死亡原因,ICD 对治疗慢性心力衰竭合并心律失常病人具有独特优势。有研究表明,ICD 用于心力衰竭的预防,可显著降低慢性心力衰竭病人病死率^[26]。ICD 单独应用在改善病人心功能或心力衰竭症状方面存在一定局限性,对部分心

力衰竭病人,ICD 需要与药物或 CRT 联合治疗,有报道显示,ICD 联合 CRT 可明显降低高危病人病死率^[19]。

3.3 心脏移植及左室辅助装置(LVAD) 对药物、CRT 及 ICD 等治疗无效的终末期心力衰竭病人,可考虑心脏移植,以提高心力衰竭病人生存质量。由于目前我国心脏供体缺乏及移植后可能出现免疫排斥及一些严重并发症,限制心脏移植在临床的应用。LVAD 常用于行心脏移植术前的短期过度治疗和急性心力衰竭的辅助治疗^[17]。

3.4 心肌收缩调制术(CCM) CCM 是指在心室绝对不应期释放相对较长时间点刺激以增加额外心肌收缩因素,从而达到增强心肌收缩力的目的^[27]。CCM 通过调节慢性心力衰竭病人自主神经平衡,最终极大改善心力衰竭症状,从而进一步改善心力衰竭病人预后^[28]。2014 年我国第 1 台 CCM 应用于临床,术后 3 个月心力衰竭病人心功能及生活质量得到明显改善^[29]。

3.5 迷走神经刺激疗法(VNS) VNS 主要通过调节对副交感神经(迷走神经)以改善慢性心力衰竭病人交感-副交感神经失衡调节状态^[30]。VNS 主要适应于 NYHA 心功能分级 II ~ III 级、LVEF \leq 35%、药物治疗 30 d 以上的心力衰竭病人。对持续或阵发性心房颤动、CRT 植入 $<$ 1 年或未行 CRT 植入但 QRS 时限 $>$ 130 ms 病人及 3 个月以内的心肌梗死病人不宜使用^[6]。有研究表明,VNS 可明显改善心力衰竭病人左心室功能、明尼苏达生活评分、NYHA 心功能分级^[31]。

3.6 基因治疗 随着载体技术、转基因技术不断发展,使得基因介入治疗慢性心力衰竭成为可能。基因治疗原理是以重组腺病毒、反转录病毒及脂质体等为载体将目标基因转入受染心肌细胞内,使其适当表达,替代受损心肌细胞,从而改善慢性心力衰竭病人心肌细胞功能,使其尽可能恢复正常。目前,基因治疗技术尚未成熟,且在转运基因方法及基因表达方面尚存在诸多问题,因此进入临床之前需进一步完善,基因治疗给慢性心力衰竭病人带来新的希望。

3.7 干细胞治疗 慢性心力衰竭常伴有心肌细胞损伤,传统观念认为心肌细胞损伤后不能再生,然而随着人们对心脏干细胞认识不断发展,有研究证实,心脏干细胞可再生修复梗死心肌,从而达到改善心脏功能目的^[32],具体方法是在局部损伤心肌部位植入心脏干细胞,使其发育为正常心肌细胞替代损伤的心肌细胞,进而维持心脏正常功能。目前,心脏干细胞移植途径有经冠状动脉注射、外周静脉注入法等^[33]。

4 小 结

近年来,随着医疗技术不断进步,人们对慢性心力衰竭病理生理机制认识逐渐深入,在慢性心力衰竭治疗方面取得成就,慢性心力衰竭的病因治疗逐渐受到重视,且研究新型抗心力衰竭药物及器械应用于治疗慢性心力衰竭。

参考文献:

[1] 国家卫生计生委合理用药委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南[J].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(9):19-20.

[2] 周维伟.抗心衰药物治疗研究进展[J].临床检验杂志(电子版),2015,4(4):1025-1028.

[3] PONIKO WSKI P, VOORS A A, ANKER S D, *et al*. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J].*Eur J Heart Fail*,2016,18(8):891-975.

[4] 董洪玲,王中鲁,张亮,等.慢性心力衰竭的治疗进展[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(4):246-248.

[5] 王为风,杨晓慧,卢新政.依普利酮对慢性心力衰竭患者血浆转化生长因子 β_1 水平的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(2):517-520.

[6] 李晓东,张茂文,高安路,等.依普利酮对慢性心力衰竭患者炎症细胞因子及心功能的影响[J].潍坊医学院学报,2016,38(5):376-378.

[7] MCMURRAY J J V, PITT B, LATINI R, *et al*. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure[J].*Circ Heart Fail*,2008,1(1):17-24.

[8] FONAROW G C. Effect of aliskiren on post-discharge outcomes among diabetic and non-diabetic patients hospitalized for heart failure: insights from the ASTRONAUT trial[J]. *European Heart Journal*,2013,34(40):3117-3127.

[9] GHEORGHIAD E M, BÖHM M, GREENE S J, *et al*. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRO-NAUT randomized trial[J].*JAMA*,2013,309(11):1125-1135.

[10] THAM Y K, BERNARDO B C, OOI J Y, *et al*. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets[J].*Arch of Toxicol*,2015,89(9):1401-1438.

[11] STRUTHERS A D. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure[J].*Nat Rev Cardiol*,2013,10(3):125-134.

[12] 许红蕾,杜欣,孙婧.抗心衰药物治疗研究进展[J].天津药学,2014,26(5):63-67.

[13] XIONG B, HUANG Y, TAN J, *et al*. The short-term and long-term effects of tolvaptan in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J].*Heart Fail Rev*,2015,20(6):633-642.

[14] 陈玺宇,蒋学俊.两型心力衰竭的药物治疗进展[J].中国心血管病研究,2017,15(7):577-581.

[15] GONG B, LI Z, YAT WONG P C. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis[J].*J Cardiothorac Vasc Anesth*,2015,29(6):1415-1425.

[16] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BOHM M, *et al*. Ivabradine and out-

comes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J].*The Lancet*,2010,376(9758):2069-2070.

[17] 陈灏珠,钟南山.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:220-223.

[18] 魏丽华.重组人脑利钠肽对于AMI心力衰竭患者循环内分泌的影响[J].中国实用医药,2015,10(2):162-163.

[19] 林毅.慢性心力衰竭的治疗进展[J].中国城乡企业卫生,2015,3(167):31-33.

[20] YANCY C W, KRUM H, MASSIE B M, *et al*. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the second follow-up serial infusions of nesiritide (fusion ii) trial[J].*Circ Heart Fail*,2008,1(1):9-16.

[21] VARDENY O, MILLER R, SOLOMON S D. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure[J].*JACC: Heart Fail*,2014,2(6):663-670.

[22] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, *et al*. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J].*New England Journal of Medicine*,2014,371(11):993-1004.

[23] BURNETT H, EARLEY A, VOORS A A, *et al*. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis[J].*Circulation Heart Failure*,2017,10(1):e003529.

[24] SOLOMON S D, CLAGGETT B, MCMURRAY J J, *et al*. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis [J]. *European Journal of Heart Failure*,2016,18(10):1238-1243.

[25] 程新春,周贤惠.心脏再同步化治疗临床进展[J].中国实用内科杂志,2016,3(64):277-280.

[26] 王中鲁,石宇杰.心力衰竭的内科器械治疗进展[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(3):369-370.

[27] 蓝胜峰,高燕.慢性心力衰竭非药物治疗新进展[J].中医学报,2013,28(1):112-113.

[28] KLEEMANN T. Cardiac contractility modulation: a new form of therapy for patients with heart failure and narrow QRS complex? [J].*Herz*,2015,40(7):945-951.

[29] 华伟,樊晓寒,王靖,等.植入心肌收缩力调节器治疗慢性心力衰竭一例[J].中华心律失常学杂志,2015,19(1):65-66.

[30] 成少永,张健.慢性心力衰竭植入器械治疗新进展[J].中国城乡企业卫生,2017,8(190):39-40.

[31] ZANNAD F, DE FERRARI G M, TUINENBURG A E, *et al*. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial [J]. *European Heart Journal*,2015,36(7):425-433.

[32] 庞毅恒,韦静. Sca-1+ 心脏干细胞治疗缺血性心脏病进展[J].岭南急诊医学杂志,2017,22(3):298-299.

[33] 陈振.干细胞移植治疗心脏病进展[J].疑难病杂志,2011,10(3):236-239.

(收稿日期:2018-10-07)

(本文编辑 薛妮)