

# 心力衰竭临床研究进展

## 心力衰竭的病理生理机制 及治疗模式

陈良华 刘同宝

心力衰竭(下称心衰)的病理生理改变十分复杂,人们对其认识也是在不断深入。20 世纪 40 年代认为是液体潴留机制,60 年代认为是泵功能障碍(即血流动力学障碍)机制,而 80 年代后神经内分泌细胞因子系统的过度激活机制得到重视。目前认为,血流动力学异常是心衰症状的病理生理基础,或者说是心衰的结果;而神经内分泌细胞因子系统过度激活等导致的心室重塑则是心衰发生发展的病理生理基础。

### 1 病理生理机制

1.1 血流动力学异常 原发性心肌损害和心脏负荷过重使心脏功能受损,心排血量下降,机体通过一些代偿机制来保证相对正常的心排血量。如通过 Frank-Starling 机制增加心脏前负荷,使回心血量增加,心室舒张末期容积增加,从而增加心排血量,提高心脏做功量;当心脏后负荷增高时,心室肌则出现肥厚,心肌收缩力增强以克服后负荷阻力,维持正常的心排血量。另外,神经体液机制激活主要是交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性增强,导致心肌收缩力增加和水钠潴留。当心腔扩大、心室肥厚等代偿机制不能维持正常心排血量时,即出现充血性心衰。一方面,心室舒张末期容积增加,心腔扩大,意味着心室舒张末压力也增高,相应地心房压、静脉压相继升高,随之即可出现肺的阻性充血(肺瘀血,肺毛细血管楔压 $>18\text{mmHg}$ )或腔静脉系统充血(体循环瘀血,中心静脉压 $>12\text{cmH}_2\text{O}$ );心肌肥厚时心肌顺应性差,舒张功能降低,心室舒张末压力升高,亦导致上述充血表现。另一方面,心脏功能失代偿时心排血量下降,外周阻力增加,而终末器官则出现异常。

1.2 舒张性心衰 舒张性心衰的机制大体分为两类。一种是心脏主动舒张功能障碍,其原因多为钙离子不能及时被肌浆网回摄及泵出胞外,由于这两个过程均为耗能过程,故当缺血、缺氧引起 ATP 耗竭、能量供应不足时,心脏主动舒张功能即受影响。如冠心病伴明显心肌缺血时,舒张功能不全出现于收缩功能障碍前。另一种是心室肌顺应性减退及充盈障碍,主要见于心肌肥厚(如高血压及肥厚型心肌病),其可明显影响心室充盈压,当左室舒张末压过高时出现肺循环高压和肺瘀血表现,即舒张性心衰,而此时心肌收缩功能尚保持正常。

1.3 心室重塑 上述这些血流动力学变化只是心衰症状的基础。而在心衰的发生、发展过程中,心室重塑自始至终则发

挥着至关重要的作用。心室重塑临床上表现为心室腔扩大、室壁肥厚和心室腔几何形态的改变(接近球形,而正常左心室形态近似圆锥形,左心室长径明显大于短径),而心肌功能低下。其结构基础则是心肌细胞和细胞外基质的变化,具体表现为:①心肌细胞(工作细胞)丧失(坏死与凋亡并存),数量减少。②心肌细胞肥大、心肌细胞表型改变,从收缩型变为胚胎型,收缩功能减低,且易于凋亡,同时其长/宽比例增加,可能参与心室扩张。③心肌间质胶原沉积和纤维化,使心肌舒张期僵硬增加,促发舒张性心衰;还可使心肌电传导的各向异性增加,诱发心律失常和猝死。

心室重塑是一个非常复杂的过程,涉及一系列的分子和细胞机制,其确切机制尚未明了。心肌梗死、炎症、过高的压力或容量负荷增加了心室壁的机械负荷,激活了一系列神经内分泌信号,使心衰不断进展。神经内分泌激活、细胞因子(如肿瘤坏死因子、白介素-6、内皮素等)活化、细胞内信息传导通路改变、基因表达异常及多种基因之间的相互作用等参与了心室重塑过程。初始心肌损伤后,多种内源性的神经内分泌和细胞因子被激活,包括去甲肾上腺素、血管紧张素 II (Ang II)、醛固酮、内皮素、肿瘤坏死因子等,其在心衰患者均有循环或组织水平升高。其中交感神经系统和 RAAS(尤其心脏组织的 RAAS)的过度激活日益受到重视,研究最多。如前述,心功能不全时这两个系统的激活可维持动脉血压和重要器官的灌注,早期可起到一定的代偿作用。但长期、过度的激活,不仅对血流动力学有恶化作用,而且有独立于血流动力学的对心肌的直接毒性作用,引发心室重塑,从而促进心衰的恶化和发展。有研究表明,Ang II 和去甲肾上腺素可促进心肌细胞凋亡、表型改变和成纤维细胞增生;而醛固酮可引起心肌间质纤维化,为启动血管内皮功能损害和心血管系统间质纤维化最重要的物质。即这些因素参与了心室重塑。实际上交感神经系统与 RAAS 密切相关,交感神经激活可增加肾素的释放,而 Ang II 作用于交感神经末梢突触前膜 Ang II 受体正反馈促进去甲肾上腺素分泌,神经内分泌细胞因子系统的长期、慢性激活促进心室重塑,加重心肌损伤和心功能恶化,后者又激活神经内分泌因子系统,形成恶性循环。

### 2 治疗模式

神经内分泌系统持续过度激活导致的不断心室重塑,是心衰发生发展最重要的病理生理基础,打破这种神经内分泌系统激活和心室重塑的恶性循环,则是治疗慢性心衰的关键。过去 20 年来,心衰的治疗模式已从单纯改善血流动力学紊乱(即强心、利尿、扩张血管等)向拮抗神经内分泌系统过度激活转变,目的是逆转心室重塑,修复衰竭心肌的生物学性质(生物学治疗)。心衰的生物学治疗就是抑制与心肌重塑有关的刺

激,从而改善心肌的生物学功能。目前,大规模临床试验证实治疗心衰有效的药物主要是拮抗过度激活的神经内分泌系统,如受体阻滞剂拮抗交感神经,血管紧张素转换酶抑制剂和 Ang II 型受体拮抗剂针对 Ang II,而螺内酯则为醛固酮受体拮抗剂,即使传统的强心剂洋地黄在心衰治疗中仍有一定地位也主要是因为其有降低交感神经系统和 RAAS 活性,增加迷走神经张力的作用。这种神经内分泌拮抗模式(或生物学治疗模式)不仅可缓解心衰症状,改善患者的生活质量;更能改善其预后,延长寿命,降低死亡率。但必须强调,这些有效药物主要是治疗缺血性心脏病和原发性扩张型心肌病所致的慢性收缩性心衰,至于急性心衰、慢性心衰急性失代偿、舒张性心衰及其他疾病(如心脏瓣膜病或先天性心脏病)导致的慢性心衰等,由于缺乏具有良好对照的临床试验,绝大多数药物的应用仅是经验性的。

作者单位:山东省立医院,山东济南 250021

## 心力衰竭的评估标准 及常用检测方法

李仁桃 任宏生

### 1 心功能不全判定标准

目前,临床上评估心功能的标准主要有以下三种:①1928年,美国纽约心脏病学会(NYHA)将心功能分为四级(主观分级):I级:有心脏病,日常活动无心衰(下称心衰)症状。II级:体力活动轻度受限,重体力活动出现心衰症状(呼吸困难、乏力)。III级:体力活动明显受限,低于日常活动出现心衰症状。IV级:体力活动完全受限,休息时出现心衰症状。此方法虽简便易行,但仅为患者的主观陈述,有时心衰患者的左室射血分数与其心功能分级症状并非完全一致。②1994年,美国心脏病学会(AHA)采用心电图、负荷试验、X线、超声心动图评估心脏病严重程度,并分为四级(客观分级):A级:无心血管疾病的客观依据;B级:有轻度心血管疾病依据;C级:具有中度心血管疾病的依据;D级:具有重度心血管疾病的依据。在各种心血管疾病的客观检查中,如何判断轻、中、重度,必须由医生做出判断。③6分钟步行试验:在特定的情况下,测量在规定时间内步行的距离。虽然心衰患者在6分钟内步行的距离可能受医师诱导或其主观的影响,但此方法安全、简便、易行,已逐渐在临床应用。6分钟步行试验不但能评定患者的运动耐力,而且可预测其预后。具体操作:要求患者在平直走廊里尽可能快走,测定6分钟步行距离,<150m为重度,150~425m为中度,426~550m为轻度心功能不全。

### 2 常用心功能检测方法

收缩期心衰的临床表现:①左心室增大、左心室收缩末期容量增加及 LVEF $\leq$ 40%。②有基础心脏病病史、症状及体征。③有或无呼吸困难、乏力和液体潴留(水肿)等症状。如冠心病、心脏瓣膜病、高血压、心肌病和先天性心脏病。根据临床

症状及体征判断左心衰竭、右心衰竭或全心衰竭。舒张期心衰的临床表现:①左心室正常、LVEF $\geq$ 50%。②左室舒张末压和容量升高。③常见于冠心病、高血压和肥厚性心肌病。目前,临床常用的主要心功能检测方法如下:

2.1 X线胸片 可显示心脏增大,肺淤血出现 Kerley B 线、肺水肿、肺门血管呈蝴蝶状等。

2.2 二维超声心动图(2DE)及多普勒超声 主要用于:①定量房室内径、室壁厚度、瓣膜狭窄、关闭不全程度等,定性心脏几何形状、室壁运动、瓣膜及血管结构,同时可测量左室舒张末期容量(LVEDV)和收缩末期容量(LVESV)计算 LVEF。②区别舒张功能不全和收缩功能不全,LVEF $\leq$ 50%为左室收缩功能不全。③LVEF 及 LVESV 是判断收缩功能和预后最有价值的指标。左室收缩末期容量指数(LVESVI)达 45ml/m<sup>2</sup>的冠心病患者,其死亡率增加 3 倍。在左室扩大、呈球形及左室短径大于长径的 1/2 时,用 M 型超声心动图测量左室短径,立方法计算左室容量及 LVEF,其检查简便、价廉、便于床旁检查及重复检查,故左室功能测定以 2DE 最普遍。

2.3 核素心室造影及核素心肌灌注显像 核素心室造影可准确测定左室容量、LVEF 及室壁运动。核素心肌灌注显像可诊断心肌缺血和心肌梗死,对鉴别扩张型心肌病和缺血性心肌病有一定帮助。两者均可检测患者的静息和负荷状态心功能、左心和右心、收缩期和舒张期、整体和局部心功能的变化。正常 LVEF>50%,运动负荷时增加 5%以上。该检测技术属无创性,准确性高,可多次重复;但具有放射性,须加以注意。

2.4 心电图 可提供既往心肌梗死、左室肥厚、广泛心肌损害及心律失常信息,V<sub>1</sub>导联终末负电势(P<sub>tf</sub> V<sub>1</sub>) $\geq$ -0.04 (mm·s),表明左房负荷过重,间接证明左室功能减退。其主要检测心脏电生理活动和心肌缺血表现,对心脏的机械活动收缩、舒张功能相对性差。

2.5 左心室造影 通过猪尾巴导管经股动脉逆行到升主动脉,进入左心室,采取右前斜 30°以高压注射器注入造影剂,总量 40~60ml,速度 8~15ml/s,压力 500~600PSI(标准大气压),进行左室造影。其主要用于①观察左室壁心肌运动情况和左心室大小。②观察二尖瓣、主动脉瓣反流。③测定左室舒张末期最大心室容量、收缩末期最小心室容量,计算左室心输出量(CO)、心指数(CI)和 LVEF 等。正常 CO<sub>4</sub>~8L/min,CI $\geq$ 2.2L/(min·m<sup>2</sup>),LVEF<sub>0.60</sub>~0.70。

2.6 有创性血流动力学 采用漂浮导管,经锁骨下静脉沿上腔静脉进入右房、右室直至肺小动脉,测定各部位压力和血液氧含量,计算 CO、CI 和肺小动脉楔压(PCMP)。正常 CI>2.5L/(min·m<sup>2</sup>),PCWP<12mmHg。主要用于急性心肌梗死时的心功能分级。

2.7 无创性血流动力学 应用无创血流动力学检测系统测定 CO、每搏心输出量(SV)、CI、LVEF、外周血管阻力等。正常 CO<sub>3.5</sub>~9.0L/min,CI<sub>2.0</sub>~5.0L/(min·m<sup>2</sup>),SV<sub>50</sub>~120ml,LVEF<sub>50%</sub>~75%。

2.8 磁共振成像 通过检测和计算左室容积、SV、LVEF、短轴缩短率、CO 等指标评价心功能。正常 LVEDV(100.8±25.9)ml, LVESV(28.8±10.3)ml, SV(72.0±20.6)ml, LVEF(71.4±7.3)%,短轴缩短率(34.6±5.9)%。

2.9 判断存活心肌评价心功能 常用刺激心肌收缩力储备