



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.001

· 综述与讲座 ·

# 射血分数保留的心力衰竭的分类及诊断

方理刚

[关键词] 心力衰竭; 射血分数; 分类; 诊断

射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)通常又称舒张性心力衰竭(简称心衰)。随着人口老龄化及高血压、糖尿病、肥胖等疾病的流行,近年来 HFpEF 的发病率明显增加。与射血分数减低的心衰比较, HFpEF 的病因和表型众多,存在更明显的异质性,导致临床试验的主要终点常为阴性结果,即使最新研究 PARAGON-HF 试验也如此。且 HFpEF 诊断常存在困难,容易漏诊,给临床实践带来了挑战。因此有必要对 HFpEF 进行表型分类,不断完善诊断标准和流程,以指导临床实践,并更合理地进行临床试验。

## 一、HFpEF 的分类

2014 年 Shah 等<sup>[1]</sup>根据临床病因、病理生理、临床表现特征及表型组学对 HFpEF 分别进行分类。其中,根据病理生理机制进行分类较为复杂,适用性存疑。根据临床表现特征可分为 3 类:第 1 类为低危患者,但最难诊断,患者表现为运动诱发的左心室充盈压升高(即运动诱发的左心室舒张功能不全)、无典型的容量负荷增多体征、B 型脑钠肽(BNP)水平可能正常或轻度升高,很少因心衰住院,诊断基于心脏结构异常[左心室肥厚和(或)左心房增大]和运动引起的左心室充盈压升高,后者可根据有创或无创心脏负荷试验进行评估[如有创血流动力学监测峰值运动时肺毛细血管楔压 > 26 mmHg 或无创负荷超声心动图峰值运动时间隔二尖瓣舒张早期血流峰速度(E)/舒张早期二尖瓣瓣环运动峰速度(e') > 13]。心肺运动试验有助于排除肥胖、肺部异常等;第 2 类 HFpEF 较常见且容易识别,表现为容量负荷过多,患者可出现气短、运动耐量减低、心脏结构异常[左心室肥厚和(或)左心房增大]、下肢水肿、颈静脉压升高甚至双肺听诊可闻及湿啰音,BNP 和氨基末端 BNP 前体(NT-proBNP)水平可升高,患者常有心脏病住院史,尽管其诊断不难,但在肥

胖或肺病患者中可能被漏诊,需行右心导管评估;第 3 类 HFpEF 为肺高血压伴右心衰,为最高危类型,死亡率高,患者 BNP 水平常较高。部分患者在肺静脉高压基础上重叠肺动脉高压,导致右心衰容易发生。值得注意的是,部分患者可从一种类型 HFpEF 向另一种转变,而另一些患者首发为某种类型的 HFpEF 后并不再进展。

2020 年葛均波<sup>[2]</sup>在 2014 年 Shah 的病因分类基础上进行改良,提出了 HFpEF 的新分类,将 HFpEF 分为 5 大类:血管相关 HFpEF(1 型)、心肌病相关 HFpEF(2 型)、右心和肺血管相关 HFpEF(3 型)、瓣膜和节律相关 HFpEF(4 型)及心外疾病相关 HFpEF(5 型),见表 1。1 型 HFpEF 反映了系统性血管和心脏血管异常,是引起 HFpEF 最常见的原因,经治疗病情可很大程度上得到逆转,如可行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)再血管化进行再灌注治疗;2 型 HFpEF 的病因为心肌病,主要表现为左心室舒张功能不全和心室充盈压升高,有些疾病可以给予特异性治疗,如 Fabry 心肌病的酶治疗;3 型 HFpEF 反映的肺高血压和右心室功能不全来自左心室充盈压和左心房压力升高,可以针对心脏和肺血管两方面进行治疗;4 型 HFpEF 中,瓣膜病异常导致左和(或)右心血流动力学异常,进一步影响

表 1 HFpEF 的新表型分类

表型	常见病因和(或)临床特征
1 型,血管相关 HFpEF	高血压、冠心病及冠状动脉微血管功能障碍
2 型,心肌病相关 HFpEF	肥厚型心肌病、浸润性心肌病(如心肌淀粉样变)、Fabry 心肌病等
3 型,右心和肺血管相关 HFpEF	常有肺高血压(有或无右心室功能不全)
4 型,瓣膜和节律相关 HFpEF	主要因瓣膜病和房颤引起
5 型,心外疾病相关 HFpEF	代谢性疾病,如糖尿病、肥胖或代谢综合征等; 引起高心输出量的疾病(贫血、肝病、甲状腺功能亢进、动静脉瘘等); 其他疾病(如慢性肾病、恶性肿瘤放疗等)

充盈压和舒张功能,可行瓣膜外科手术和节律控制治疗;5 型 HFpEF 需根据病因进行针对性治疗。此分类方法能有助于临床医生更好地理解 HFpEF 的风险因素、病因、病理生理机制和临床过程,较为简洁,有助于 HFpEF 的临床诊断、初始治疗及进行临床试验。需要注意的是,此分类是经验性的,不同分类并非相互排斥,某个 HFpEF 患者可能属于一个以上的亚型,难以归类到单一分类中。

尽管根据左心室射血分数(LVEF)的心衰分类存在一定局限性,但大量研究表明 HFpEF 具有与射血分数减低的心衰不同的机制和临床特点,至少目前看来, HFpEF 的分类和诊治研究仍具有重要意义。不同影像学测定的 LVEF 数值存在一致性的差异,心脏 MRI 是心功能测定的金标准,但不具有普及性;临床实践中多使用超声心动图测定 LVEF。因此,准确测定 LVEF 是 HFpEF 分类的前提。

## 二、HFpEF 的诊断

HFpEF 的病理生理机制尚未完全明确, HFpEF 主要血流动力学变化是左心室舒张期充盈受损、心排血量减少、左心室充盈压如左心室舒张末压升高。因此, HFpEF 的诊断需要体现左心室充盈压升高的证据。

心衰的症状常不具有特异性,如呼吸困难也可以见于肺部疾病等。Reddy 等<sup>[3]</sup>和 Adameczak 等<sup>[4]</sup>提出采用 H<sub>2</sub>FPEF 评分区分 HFpEF 与非心源性呼吸困难,有助于对原因未明的活动后呼吸困难患者行进一步诊断性检查。H<sub>2</sub>FPEF 评分采用 6 项临床和超声心动图参数,包括左心室质量指数(LVMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>、服用降压药物 ≥ 2 种、阵发性或持续性房颤、肺高压(肺动脉收缩压 > 35 mmHg)、年龄 > 60 岁、E/e' > 9(提示左心室充盈压升高)。阵发性或持续性房颤计 3 分, LVMI > 30 kg/m<sup>2</sup>计 2 分,其余每项计 1 分。分数低(0~1 分)或高(6~9 分)时有助于 HFpEF 和非心源性呼吸困难的鉴别,尤其适合对社区患者 HFpEF 的判断,分数低提示 HFpEF 可能性小,分数高提示 HFpEF 大,但此评分有局限性,如未纳入心衰标记物(BNP 或 NT-proBNP 等),其临床应用价值有待进一步验证。

根据 2016 年欧洲心脏病学会的定义, HFpEF 的诊断可从以下 4 点考虑:(1)存在心衰的症状和(或)体征(但在心衰早期阶段或利尿剂治疗后的患者中可不存在);(2)保留的 LVEF(≥50%);(3)利钠肽水平升高[BNP > 35 pg/ml 和(或) NT-proBNP > 125 pg/ml];(4)存在至少以下 1 项:①相关的结构性心脏病[左心室肥厚和(或)左心房增大];②左心室舒张功能不全的客观依据<sup>[5]</sup>。最后 1 条常需要通过影像学尤其是超

声心动图等客观检查获得证据。对于引起心衰的心脏功能和结构变化的客观证据不确定者,可通过心脏负荷试验或有创检查测定左心室充盈压,如升高可证实诊断。HFpEF 诊断依据中对于 LVEF 的界定刚开始以 40% 为阈值,之后改为 >45%,现在则认为 >50% 比较合理。在临床上诊断 HFpEF 时还需考虑患者是否存在 HFpEF 的易发因素或流行病学特征等,如老年、女性、高血压、糖尿病、肥胖、房颤、慢性肾功能不全等,或存在一些诱发因素,如容量负荷增加、心动过速、血压升高、心肌缺血、感染和心律失常等。

临床常规的辅助检查有助于 HFpEF 的诊断。BNP 或 NT-proBNP 水平测定有参考价值,但尚有争论,因受年龄、性别、肾功能、肥胖的影响, BNP 和 NT-proBNP 主要用于排除诊断,非急性心衰排除的上限值为 BNP 35 pg/ml、NT-proBNP 125 pg/ml,而急性心衰排除的上限值为 BNP 100 pg/ml、NT-proBNP 300 pg/ml,如测定值呈轻至中度升高,或至少在“灰区值”之间,有助于诊断。胸部 X 线或 CT 检查不仅有助于明确肺淤血或肺水肿,但心影正常者亦可能存在明显心功能不全征象;此外,还有助于排除肺部肿瘤、肺间质病等。肺功能检查有助于诊断哮喘和慢性阻塞性肺病。心电图如存在左心室肥厚、左心房增大、复极异常、房颤、陈旧心肌梗死等异常表现,可增加诊断心衰的可能性,但特异性较低。

超声心动图是能较好评估左心室舒张功能的无创方法,其检查结果中反映舒张功能障碍的指标较多,且在诊断中某些参数数值或存在重叠区域,目前尚无一项特异的指标可以单独应用于舒张功能的评估,需要多项参数综合评估<sup>[6]</sup>。反映左心室舒张功能障碍的参数包括:(1)关键性结构参数:左心房容积指数(LAVI) > 34 ml/m<sup>2</sup>, LVMI ≥ 115 g/m<sup>2</sup>(男性)、≥95 g/m<sup>2</sup>(女性);(2)关键性功能参数:间隔和侧壁平均 e' < 9 cm/s, E/e' ≥ 13;(3)其他参数如三尖瓣反流峰速度(>2.8 m/s)与左心室充盈压相关。还可以应用斑点追踪技术测定左心室长轴整体心肌应变来反映左心室舒张功能。

对于疑诊为 HFpEF 而采用静息舒张功能参数无法确诊的患者,也可采用舒张功能超声心动图负荷试验,有一定辅助诊断价值。舒张功能超声心动图负荷试验采用半仰卧踏车或平板运动方式,静息状态下记录三尖瓣反流峰速度、二尖瓣 E 峰峰值、二尖瓣环 e'; 运动过程中、运动结束后 1~2 min 记录相同指标;阳性指标(满足以下 3 个条件)提示充盈压升高<sup>[6]</sup>:(1)平均 E/e' > 14 或室间隔 E/e' > 15;(2)三尖瓣反流峰速度 > 2.8 m/s;(3)室间隔 e' < 7 cm/s 或侧壁 e' < 10 cm/s。

除此之外,也可进行有创检查测定患者静息时肺毛细血管嵌压(PCWP)或 LVEDP,如未达诊断值,可进行运动试验评估充盈压、肺动脉收缩压、每搏量及心排量的变化。某些疾病存在技术上困难或房颤时,超声不能准确测定左心室舒张功能,可采用 BNP 和对利尿剂的反应来判断。

目前,基于一些研究的进展,包括影像学方面的进展,欧洲心脏学会心衰委员会(ESC-HFA)提出了一种新的 HFpEF 诊断流程<sup>[7]</sup>:第一步:初始评估:(1)根据患者的症状、体征、有无共患疾病(如高血压、糖尿病等)、有无引起 HFpEF 的危险因素,评估患者有无 HFpEF 可能性;(2)根据心电图、常规超声心动图、胸部 X 线检查、利钠肽、6 min 步行试验、心肺运动试验等初步评估患者有无 HFpEF,并排除瓣膜病、射血分数减低的心衰、心肌缺血、贫血、肺部疾病等。第二步:经过综合性超声心动图评估和利钠肽(第一步未测定时)以明确 HFpEF 的可能性。见表 2。在此步骤中涉及 3 个方面,并需要进行综合性超声心动图检查评估:(1)功能性指标,即 E/e'、e'、三尖瓣反流速度(以评估肺动脉收缩压)、左心室长轴整体心肌应变;(2)结构性指标,即 LAVI、LVMI、左心室壁厚度、左心室壁相对厚度等;(3)生物标记物即利钠肽评估,但利钠肽水平较之前的诊断标准稍有升高,以提高阴性预测值。因此,从这 3 方面判断 HFpEF 的低、中、高可能性非常明确。若提示 HFpEF 中危则进行第三步,需要进一步行运动负荷超声心动图和静息/运动时的侵入性血流动力学监测,以判断是否存在 HFpEF。行超声心动图负荷试验时,测定 E/e'  $\geq 15$  计为 2 分, E/e'  $\geq 15$  加三尖瓣反流峰速度  $> 3.4$  m/s 计为 3 分。若未能达到超声标准时,可继续进行有创血流动力学测量(在静息时或运动期间行右心导管检查)、左心和右心导管术血流动力学检测。静息状态下 LVEDP  $\geq 16$  mmHg 或 PCWP  $\geq 15$  mmHg 或运动负荷下 PCWP  $\geq 25$  mmHg 可诊断为 HFpEF。最后步骤是寻找引起 HFpEF 的病因,

如长期高血压、心肌缺血等。心脏 MRI 如 T2 显像可判断心肌水肿,钆延迟显像(LGE)反映心肌浸润性改变或纤维化。怀疑存在特殊病因时,可应用 99 m 锝双羧双磷酸盐(DPD)核素显像、正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像(PET/CT)、心肌活检、特异性基因分析或血液检测技术来判断病因。

临床上 HFpEF 的诊断仍存在挑战, HFpEF 与一些临床疾病不能很好区分,尤其在老年、肥胖、慢性肺病等患者中,症状和体征识别困难,在伴共病和无明显液体负荷过重的老年患者中,慢性 HFpEF 的诊断也较困难。虽然欧洲 ESC-HFA 提出了新的诊断流程,但任何一种诊断流程都有其局限性。首先,其诊断同样基于 LVEF, LVEF  $> 50\%$  才考虑 HFpEF;其次,第三步中涉及的运动负荷超声心动图和血流动力学监测,并非每个医院都能进行。

在存在房颤的患者中, HFpEF 诊断较为困难,房颤患者的临床特征与 HFpEF 患者相似,均可伴高血压、糖尿病等疾病,房颤本身可引起利钠肽升高、左心房增大或 LAVI 升高,此外房颤中舒张功能不全的功能参数较少。美国超声心动图协会(ASE)的关于超声心动图评估左心室舒张功能指南提出使用以下指标来反映房颤患者的左心室舒张功能,包括三尖瓣反流速度峰值  $> 2.8$  m/s(提示左心房压升高)、E/e'  $\geq 11$ 、等容舒张时间(IVRT)  $\leq 65$  ms、二尖瓣 E 峰加速度  $\geq 1900$  cm/s<sup>2</sup>、E/二尖瓣血流传播速度(Vp)  $\geq 1.4$ 、肺静脉 D 波减速时间  $\leq 220$  ms<sup>[6]</sup>。当 LVEF 减低时,二尖瓣口血流减速时间(DT)  $\leq 150$  ms 能够精确地预测左心室充盈压的升高和不良临床结果<sup>[8-9]</sup>。

总之, HFpEF 的诊断需要综合患者的流行病学特征、症状、体征、利钠肽水平、心电图、超声心动图检查结果等进行初步判断,必要时可进行负荷超声心动图和(或)心导管血流动力学检查以进一步诊断,并应用多种检查手段明确 HFpEF 的病因,以便有针对性地治疗原发疾病。

表 2 基于超声心动图和利钠肽的 HFA-PEFF 评分详解

	功能指标	形态指标	标记物(窦性心律时)	标记物(房颤时)
主要标准	间隔 e' $< 7$ cm/s 或侧壁 e' $< 10$ cm/s 或平均 E/e' $\geq 15$ 或三尖瓣反流峰速度 $> 2.8$ m/s (肺动脉收缩压 $> 35$ mmHg)	LAVI $> 34$ ml/m <sup>2</sup> 或 LVMI $\geq 149$ g/m <sup>2</sup> (男性)、 $\geq 122$ g/m <sup>2</sup> (女性)和相对室壁厚度 $> 0.42$	NT-proBNP $> 220$ pg/ml 或 BNP $> 80$ pg/ml	NT-proBNP $> 660$ pg/ml 或 BNP $> 240$ pg/ml
次要标准	平均 E/e' 为 9~14 或左心室长轴整体心肌应变 $< 16\%$	LAVI 为 29~34 ml/m <sup>2</sup> 或 LVMI $\geq 115$ g/m <sup>2</sup> (男性)、 $\geq 95$ g/m <sup>2</sup> (女性)或相对室壁厚度 $> 0.42$ 或左心室壁厚度 $\geq 12$ mm	NT-proBNP 为 125~220 pg/ml 或 BNP 为 35~80 pg/ml	NT-proBNP 为 375~660 pg/ml 或 BNP 为 105~240 pg/ml

注:主要标准每项 2 分,次要标准每项 1 分,总分  $\geq 5$  分诊断为 HFpEF,总分为 2~4 分时需进一步行舒张功能超声心动图负荷试验或有创血流动力学测定。单一区域内(如功能指标)主要标准和次要标准不叠加计算分数,最多分别计为 2 分或 1 分。总分  $\geq 5$  分提示高危,  $\leq 1$  分提示低危, 2~4 分提示中危,建议进一步评估



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.002

· 综述与讲座 ·

# 射血分数保留的心力衰竭的机制

李屹 董蔚

[关键词] 射血分数保留的心力衰竭; 病理生理机制

心力衰竭(简称心衰)是由多种原因造成心脏结构和(或)功能异常,使室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引发的一组复杂临床综合征,主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留等。继 2012 年欧洲心脏病学会(ESC)和 2013 年美国心脏病学会(ACC)指南提出以左心室射血分数(LVEF)作为心衰分类指标,2016 年 ESC 指南将心衰分为射血分数减低的心衰(HFrEF)、射血分数保留的心衰(HFpEF)及射血分数中间值的心衰(HFmrEF)。其中,HFpEF 是指射血分数正常或接近正常( $\geq 50\%$ )但有症状和(或)体征的心衰。HFpEF 的发病率在世界范围内不断增长,目前约占心力衰竭总患病人数的 50%,主要与全球人口的整体老龄化和心血管疾病相关风险的广泛流行相关,如高血压、糖尿病、血脂异常、超重和运动缺乏等。在过去的 30 年中,HFpEF 日益受到临床研究者的关注<sup>[1-3]</sup>。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2018YFC0910700);国家自然科学基金资助项目(81700276)

作者单位:100039 北京,解放军总医院第一医学中心心血管内科 慢性心衰精准医学北京市重点实验室(李屹、董蔚);解放军总医院第三医学中心心血管内科(李屹)

通讯作者:董蔚, E-mail:301dongw@sina.com

近年来,越来越多的证据表明 HFpEF 的发病机制涉及到多脏器功能障碍,伴有多种并发症,由此形成恶性循环。然而,诸多对于 HFrEF 患者有效的治疗手段在 HFpEF 患者中并无明显获益,表明 HFpEF 具有不同于 HFrEF 独立的病理生理机制。目前对于 HFpEF 确切发病机制尚未完全明确,因此极大地限制了在 HFpEF 治疗方面取得突破性进展。本文对近年发表的相关文献进行总结,旨在阐述及探讨 HFpEF 的病理生理机制,以期为提高及改善 HFpEF 患者的预后提供新的治疗策略。

## 一、左心室舒张功能异常及左心房功能障碍

左心室舒张功能障碍(主动松弛功能异常和僵硬增加)被认为是 HFpEF 发生的主要机制,因此, HFpEF 既往也被称为“舒张性心衰”。Zile 等<sup>[4]</sup>具有里程碑意义的侵入性血流动力学研究表明,“舒张性心衰”患者的心肌松弛能力受损更大且舒张期僵硬更高。Framingham 研究证实左心室舒张功能障碍是新发 HFpEF 的最常见原因<sup>[5]</sup>。此外,动脉硬化和运动时的主动脉搏动性负荷异常也会增加 HFpEF 患者的左心室充盈压<sup>[6]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Shah SJ, Katz DH, Deo RC, et al. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(3): 407-418.
- [2] Ge JB. Coding proposal on phenotyping heart failure with preserved ejection fraction: A practical tool for facilitating etiology-oriented therapy [J]. Cardiol J, 2020, 27(1): 97-98.
- [3] Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Circulation, 2018, 138(9): 861-870.
- [4] Adamczak DM, Oduah MT, Kiebalo T, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-a Concise Review [J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(9): 82.
- [5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200.

- [6] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2016, 29(4): 277-314.
- [7] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm; a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2019, 40(40): 3297-3317.
- [8] Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation [J]. Circulation, 1996, 94(9): 2138-2145.
- [9] Temporelli PL, Scapellato F, Corrà U, et al. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 1999, 83(5): 724-727.

(收稿日期:2020-07-28)

(本文编辑:周三凤)