

舒张性心衰早期防治专家建议

近年来，左心室射血分数（LVEF）的心衰分类颇受争议。2019年欧洲专家提出连续性心力衰竭谱超越射血分数分类，心力衰竭病程中会发生双向的LVEF转换，仅靠LVEF分类可能导致心衰患者误分类，存在局限性。2012年ESC心衰指南将心衰分为射血分数降低心衰（HFrEF，LVEF<40%）和射血分数保留心衰（HFpEF，LVEF>50%）。由于心衰术语的描述是基于病史和LVEF测量数据，HFpEF的诊断比HFrEF的诊断更具挑战性，HFpEF诊断时需要增加舒张功能障碍的证据，也称之为舒张性心衰（DHF），但实际应用时并非如此。美国遵循指南-心力衰竭研究（GWTG-HF）分析心衰住院患者110,621例，获得2005-2010年每个时间点的HFpEF、HFrEF和HFmrEF占比，2011-2020年HFpEF和HFrEF的轨迹采用线性回归分析估算，心衰住院患者变化的轨迹到2020年HFpEF（50%）、HFrEF（35%）和HFmrEF（15%），HFpEF随着预期寿命延长和人口老龄化而增加。中国心衰中心注册研究2017-2018年纳入心衰住院患者31356例，HFrEF组患者共11034例（35.2%），HFmrEF组患者共6825例（21.8%），HFpEF组患者共13497例（43.0%）。2020年中国舒张性心衰诊断和治疗专家共识采用舒张性心衰的定义及分类，DHF常见于老年人（≥65岁）、绝经后女性、2型糖尿病、肥胖（BMI>30Kg/m²）、高血压、高脂血

症、房颤、微血管性心肌缺血等危险因素人群。因此，随着人类寿命延长，DHF 已经成为一个公众健康问题。

1. DHF 与心外膜脂肪组织

心外膜脂肪组织 (Epicardial adipose tissue, EAT) 是引起心血管病的心血管代谢危险因素 (cardiovascular metabolic risk factors, CMRF)。原发性高血压患者伴有微量白蛋白尿比正常蛋白尿患者具有更高 EAT 厚度, EAT 厚度与左心室质量指数正相关, 与 LVEF 负相关, EAT 促进高血压靶器官损害和心室舒张功能障碍。高血压非肥胖患者 157 例和正常血压 101 例进行心脏磁共振检测 EAT, 不伴肥胖高血压患者比正常血压者 EAT 容积高, 2 级以上高血压患者比 1 级高血压患者 EAT 容积高, 回归分析 EAT 容积、血脂异常、体重指数和年龄是高血压的独立预测因子。

2 型糖尿病 (T2D) 患者 1379 例行心脏 CT 检测 EAT 容积, T2D 患者 EAT 容积显著高于非糖尿病患者 (112.87 mL vs 82.62 mL; $P < 0.001$)。系列研究报导 T2D 患者相比非糖尿病对照具有高水平的 EAT, EAT 与新诊断的 2 型糖尿病患者心室舒张功能障碍相关; 冠心病患者心外膜脂肪组织活检发现 EAT 具有高表达促炎脂肪细胞因子 (TNF α 、IL-6、IL-1 β 和其他因子) 和慢性炎症细胞浸润。心脏超声测量 1030 例 T2D 患者 EAT, 平均随访 4.7 年, 高 EAT (>中位数水平) 患者增加

终点事件风险[HR: 1.46 (1.13; 1.88), $p = 0.004$], 高 EAT 与增加心血管病和死亡风险相关($p = 0.041$), 提示 T2D 患者 EAT 水平升高可以预测 CVD 和全因死亡。

超重肥胖患者 ($n=102$) 通过超声检测脏器周围脂肪, 发现肾旁和肾周脂肪与胰岛素抵抗独立关联, 而肥胖增加 EAT 产生, EAT 与高 LDL-C 关联。肥胖 HFpEF EAT+ 患者相比 HFpEF EAT- 患者血流动力学异常, EAT 增加患者具有更高的右房压、肺动脉压、肺毛细血管楔压和更低的峰值耗氧量。

HFpEF 患者 ($n=64$) CMR 检测 EAT 容积显著高于对照组 (107 mL/m^2 vs. 77 mL/m^2 , $P < 0.0001$), HFpEF 伴房颤/T2D 患者比不伴者具有更高的 EAT 容积 (116 vs. 100 mL/m^2 $P=0.03$ 和 120 vs. 97 mL/m^2 , $P=0.001$), 左房收缩期末容积指数与 EAT 容积具有相关性 ($R=0.26$, $P=0.04$)。HFpEF 患者 202 例中 75% 具有冠脉微血管功能障碍, 其冠脉血流储备 (CFR) < 2.5 , 冠脉微血管功能障碍可能是 HFpEF 的一个有希望的治疗靶点。CVD 男性患者 55 例超声心动图检测 EAT 厚度和左室质量及容积, 心外膜脂肪组织活检发现 EAT 可表达 ST2, EAT 厚度与 ST2 基因表达正相关 ($r = 0.54$, $p < 0.01$), ST2 基因表达与脂肪组织调节因子 EPAC2 表达正相关 ($r = 0.73$, $p < 0.007$), 血浆 sST2 水平与 NT-proBNP、HbA1c 水平和 IL-33 基因表达正相关 ($r=0.65$)

p=0.002、r=0.37 p=0.04、r=0.7, p= 0.008), EAT 通过 IL-33/ST2 通路介导心肌纤维化和心室重构。因此, DHF 潜在发病机制: 高血压、2 型糖尿病、肥胖和高脂血症等 CMRF 进程中产生 EAT 聚集, 并分泌脂肪炎症因子, 引起冠脉微血管功能障碍、IL-33/ST2 通路介导心肌纤维化, 导致心脏代谢重构 (cardiometabolic remodeling) 和舒张性心衰 (见图 1)。



图 1. DHF 潜在发病机制示意图。CMRF: 心血管代谢危险因素, EAT: 心外膜脂肪组织

2. DHF 的早期诊断

流行病学证据表明在出现心衰症状之前有一个潜伏期, 此时心脏舒张功能不全就已经存在; 在心室舒张功能不全的早期, 升高的左心室僵硬与舒张充盈异常和运动耐量有关; 当疾病发展时, 运动时肺动

脉压异常增加，导致运动耐量减低；当充盈压进一步增加时，心衰患者出现临床体征；DHF 患者常常同时合并房颤，DHF 与房颤可能有共同的发病机制；伴随着舒张功能障碍和快速房颤，可以引起明显的DHF。中国舒张性心衰专家共识采用心室舒张功能评分系统（见表 1），该评分系统包含功能指标、形态指标和生物标志物三项，在每个项目中，一个主要标准得 2 分，每个项目最多 2 分；一个次要标准得 1 分，评分 ≥ 5 分诊断舒张性心衰；2~4 分诊断左室舒张功能不全。针对具有舒张功能不全危险因素的高危人群，如老年人、绝经后女性、肥胖、高血压、房颤、糖尿病、微血管性心肌缺血等，进行超声心动图评价左心室舒张功能，为 DHF 早期诊断提供了可行性。

表 1. 超声心动图和利钠肽诊断 DHF 的评分系统

	功能指标	形态指标	生物标志物
主要标准	① 间隔侧 $e' < 7\text{cm/s}$ 或侧壁侧 $e' < 10\text{cm/s}$ ② 平均室间隔-侧壁 E/e' 比值 ≥ 15 ③ 三尖瓣反流峰值速度 $> 2.8\text{m/s}$	④左心房容积指数 $> 34 \text{ mL/m}^2$ (窦律) $> 40 \text{ mL/m}^2$ (房颤)	⑤ NT-proBNP $> 220 \text{ pg/mL}$; 或BNP $> 80 \text{ pg/mL}$ (窦律) NT-proBNP $> 660 \text{ pg/mL}$; 或BNP $> 240 \text{ pg/mL}$ (房颤)
次要标准	平均室间隔-侧壁 E/e' 比值 $9 \sim 14$	左心房容积指数 $29 \sim 34 \text{ mL/m}^2$ (窦律) $34 \sim 40 \text{ mL/m}^2$ (房颤)	NT-proBNP $125 \sim 220 \text{ pg/mL}$; 或BNP $35 \sim 80 \text{ pg/mL}$ (窦律) NT-proBNP $375 \sim 660 \text{ pg/mL}$; 或BNP $105 \sim 240 \text{ pg/mL}$ (房颤)

3. DHF 的早期防治

3.1 靶向 EAT 与炎症

高血压、高脂血症、2型糖尿病和肥胖在其发病过程中表现出 EAT 积聚，在 CMRF 防治过程中，应当重视针对 EAT 的早期干预。

SGLT2 抑制剂：T2D 患者 53 例给予 SGLT2 抑制剂治疗 24 周，超声测量 EAT 容积和厚度均显著降低（ 37.8 ± 17.2 vs 20.7 ± 7 cm³, $p < 0.001$ 和 5.95 vs 3.01 mm, $p < 0.001$ ），基线时 73.5% 患者存在心室舒张功能不全；通过 SGLT2 抑制剂治疗后，随着 EAT 厚度减少（EAT 基线 5.95 ± 1.23 mm vs 6 个月 4.25 ± 1.50 mm 和 1 年 3.01 ± 1.71 mm, < 0.001 ），患者心室舒张功能逐渐改善（E/A 基线 0.87 ± 0.19 vs 6 个月 0.90 ± 0.18 和 1 年 1.07 ± 0.26 , < 0.001 ）。T2D 合并冠心病患者 40 例应用达格列净治疗 6 个月，有效降低 HbA1c、体重和 TNF- α ，与常规治疗组比，EAT 容积显著减少（ 16.4 ± 8.3 vs 4.7 ± 8.8 cm³, $p = 0.01$ ），EAT 容积与 TNF- α 水平改变正相关。达格列净治疗 T2D 合并冠心病患者 35 例，显著降低血浆 TNF- α 、EAT 容积和 P 波指数，P 波指数变化与 EAT 容积变化相关。回顾性观察 T2D 合并 ACS 患者（ $n=44$ ），与对照组比较，恩格列净治疗（ $n=22$ ）3~6 个月显著改善左室质量指数（ 14.1 ± 21.6 vs 3.6 ± 18.7 g/m², $p=0.006$ ）、左房容积指数（ 2.1 ± 8.1 vs 3.4 ± 9.5 ml/m², $p = 0.045$ ）和平均 E/e' 比值（ 2.1 ± 2.6 vs 0.9 ± 3.4 , $p = 0.002$ ）。因此，本专家建议在 2 型糖尿病及肥胖患者治疗中优先选用 SGLT2 抑制剂。

二甲双胍：二甲双胍单药和安慰剂治疗 T2D 患者 40 例，应用超声心动图测量 EAT 厚度，二甲双胍治疗 3 个月显著减少 EAT 厚度（EAT₀= 5.07 ± 1.33 mm vs. EAT₃= 4.76 ± 1.32 mm; p < 0.001），BMI 显著降低。前瞻性观察研究显示，AMI 冠脉搭桥术（n=626）后发生糖尿病前期患者（n=116）应用二甲双胍（n=58）与不用者（n=58）比较，二甲双胍治疗观察 12 个月显著改善主要 MACE 事件，显著降低糖尿病前期患者冠脉外周脂肪组织的 TNF- α 、瘦素/脂联素比和增加去乙酰化酶 6 水平（CABG 术中采集心外膜冠状动脉外周脂肪），相比正常血糖患者，糖尿病前期患者具有更高的冠脉外周脂肪组织分泌的炎症因子水平和瘦素/脂联素比值（P < 0.001）；炎症因子和瘦素/脂联素比值与 MACE 显著相关。因此，本专家建议在 2 型糖尿病及肥胖患者治疗中优先选用二甲双胍。

GLP-1 受体激动剂：2 型糖尿病伴超重患者给予利拉鲁肽（n = 54）或二甲双胍（n = 41）治疗，超声测量 EAT，与基线比较，利拉鲁肽治疗 3 和 6 个月减少 EAT 厚度（9.6 ± 2、6.8 ± 1.5 和 6.2 ± 1.5 mm，P < 0.001），降幅分别是 29%和 36%；利拉鲁肽治疗 6 个月后 BMI 和 HbA1c 也改善，而二甲双胍组 EAT 没有显著减少，利拉鲁肽的心血管代谢作用可能是 EAT 介导。2 型糖尿病伴肥胖患者 80 例给予口服索马鲁肽或注射度拉鲁肽治疗平行研究和 20 例接受二甲双胍治疗对

比，超声测量基线与 12 周 EAT，索马鲁肽和度拉鲁肽组 EAT 显著减少 ($P < 0.001$)，降幅 20%，二甲双胍组没有显著减少。本专家建议在糖尿病及肥胖治疗中可以选用 GLP-1 受体激动剂。

他汀类药物：高脂血症绝经女性 420 例随机接受阿托伐他汀 80mg/day ($n=194$) 和普伐他汀 40mg/day ($n=226$) 治疗，分别降低 LDL-C -53.3%和-28.3%， $p<0.001$ ；治疗 1 年后 CT 评价 EAT 容积，阿托伐他汀组比普伐他汀组 EAT 容积消退更多（中位数，-3.38% vs -0.83%， $p = 0.025$ ），阿托伐他汀组 EAT 从基线消退变化显著，而普伐他汀组则否（ $p < 0.001$ 和 $p = 0.2$ ），血脂降低与 EAT 消退没有相关性，该研究提示高脂血症绝经女性他汀治疗诱导 EAT 消退，强化治疗比标准治疗更有效。辛伐他汀治疗冠心病合并代谢综合征患者 20 例，显著改善 EAT 脂肪组织的炎症变量，降低血浆炎症因子 IL-6、瘦素、抵抗素、MCP-1 和增加脂联素水平（所有 $p < 0.001$ ），血浆与 EAT 组织的炎症变量变化具有相关性。房颤肺静脉隔离术患者随机接受阿托伐他汀 80mg 治疗 3 个月 ($n=38$) 和安慰剂对照 ($n=41$)，从基线到随访：他汀显著降低 EAT 容积 [92.3(62.0 - 133.3) vs 86.9(64.1 - 124.8) cm^3 , $p < 0.05$]和系统炎症、血脂标志物 [CRP, $p < 0.05$)、TC 和 LDL-C, $p < 0.001$]，而安慰剂组没有显著变化，他汀减少 EAT 容积与改善 LAVI 具有相关性 ($r=0.26$, $p=0.02$)，研究提示短期强化他汀治疗房颤患者可以显著降低 EAT 容积和改善左

室舒张功能。因此，专家建议 DHF 合并高胆固醇血症患者积极应用强化他汀治疗。

3.2 靶向 cGMP-PKG 信号通路调节心功能

左心室心肌活检研究发现 HFpEF 患者 (n=36) 蛋白激酶 G (PKG) 活性低于主动脉瓣狭窄组 (n=67, $P<0.01$) 或 HFrEF 组 (n=43, $P<0.001$)，PKG 活性降低与心肌细胞静息张力 (F_{passive}) 升高有关 ($P<0.001$)，与环磷酸鸟苷 (cGMP) 浓度降低 ($P<0.001$) 和高亚硝化/氧化应激 ($P<0.05$) 有关，心肌 PKG 活性的纠正可作为特异性 HFpEF 治疗的靶点。维利西呱是一个新颖口服可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 激动剂，直接刺激 sGC 增加 cGMP-PKG 信号通路。

最新 VICTORIA 研究揭晓，维利西呱 (vericiguat) 10 mg qd 治疗 EF<45% 的 HFrEF 慢性心衰加重患者，与安慰剂比较，维利西呱显著降低主要终点事件风险 (35.5% vs 38.5%, HR 0.90; $P=0.02$)。假设安慰剂分析发现，沙库巴曲/缬沙坦治疗心力衰竭获益与 LVEF 变化呈非线性关系，伴随着效应衰减，LVEF 截点为 60%；通过全射血分数谱观察首次时间与首次终点的一致效应：首次主要终点 (RR 0.72)、首次心衰住院 (RR 0.67)、心血管死亡 (RR 0.76) 和全因死亡 (RR 0.83)，所有 $P<0.02$ ；这个假设安慰剂分析增强了沙库巴曲/缬沙坦治疗心衰的不良心血管事件获益，在全射血分数谱中最显著作用的敏

感点是 LVEF 60%，沙库巴曲/缬沙坦可以增加 cGMP。因此，专家建议应用维利西呱和沙库巴曲/缬沙坦通过改善心肌细胞 cGMP-PKG 信号通路，治疗 DHF。

芪苈强心胶囊治疗舒张性心衰的疗效及安全性 Meta 分析，8 项研究芪苈强心胶囊治疗 HFpEF 患者显著改善 E/A 比值 MD=0.16 和 E/e' 比值 MD=1.97 (P<0.01)，中药芪苈强心改善心室舒张功能，提高了舒张性心衰治疗的有效率。本专家建议应用具有改善心室舒张功能的中药治疗 DHF。

3.3 心力衰竭发病机制与治疗获益的新认识

心力衰竭发病机制涉及神经-激素机制异常激活、代谢-炎症机制紊乱、细胞-信号机制障碍等三个方面的病理生理变化（见图 2）。在随机临床试验中，SHF 降低心血管终点事件的治疗药物包括神经激素拮抗剂、SGLT2 抑制剂、细胞和 cGMP-PKG 信号通路调节剂；DHF 通过减少 EAT/炎症和改善舒张功能治疗的药物包括 SGLT2 抑制剂、二甲双胍、GLP-1 受体激动剂、他汀类；DHF 治疗可以改善 cGMP-PKG 信号通路的药物包括维利西呱和 ARNI。针对代谢-炎症机制紊乱致心力衰竭发病机制的临床研究还需要不断探索。



图 2. 心力衰竭发病机制与治疗获益的全新认识 （图中引用文献标注加了[],图要更换）

Figure2 A novel pathogenesis of heart failure and the benefits of treatment

SHF: 收缩性心衰, DHF: 舒张性心衰, SNS: 交感神经系统, RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统, NPS: 利钠肽系统, EAT: 心外膜脂肪组织, ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB: 血管紧张素受体阻滞剂, MRA: 醛固酮受体拮抗剂, p: 安慰剂, ARNI: 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, SGLT2: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2, GLP-1: 胰高血糖素样肽-1。

综上所述, DHF 已成为患病率逐渐上升的心衰类型, DHF 发病涉及 CMRF 人群和老年人、绝经后女性。DHF 早期诊断, 推荐超声心动图测量左室舒张功能指标和检测利钠肽水平, 左心室舒张功能评分系

统 ≥ 5 分诊断 DHF，2~4 分诊断心室舒张功能不全。DHF 早期预防重在干预 EAT，推荐对高血压、高脂血症、2 型糖尿病及肥胖人群，针对性选用 SGLT2 抑制剂、二甲双胍、GLP-1 受体激动剂或他汀类药物，降低 EAT 聚集，预防舒张性心衰。推荐应用沙库巴曲/缬沙坦和/或维利西呱调节 cGMP-PKG 信号通路的药物治疗心衰，推荐应用中药芪苈强心胶囊治疗舒张性心衰。舒张性心衰防治道路漫长，需要进行随机临床试验和真实世界研究，只有不断探索，才能寻找到 DHF 有效的防治方法。