

HFpEF 精准医疗时代到来了吗？

卢永昕¹

[提要] 心力衰竭(心衰)是一种异质性临床综合征,精准医疗可以将心衰进一步细分成不同的亚类,将具有共同病理生理机制的归为一类,以寻求更为精确的靶点治疗。针对射血分数保留的心衰(HFpEF),其临床表型特异,治疗和临床研究需要个体化和针对性,摒弃“一双鞋子套所有脚”的思维模式。本文将探讨目前精准医疗在HFpEF中应用的可行性。

[关键词] 心力衰竭,射血分数保留;精准医疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.001

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] C

Is the era of precision medicine in heart failure coming?

LU Yongxin

(Department of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, 430022, China)

Corresponding author: LU Yongxin, E-mail: yongxin_lu6@aliyun.com

Summary Heart failure (HF) is a heterogeneous clinical syndrome. The precision medicine tries to classify HF into subgroups that have more homogeneous disease pathophysiology and may respond in a more consistent manner to specific treatments, especially for HFpEF. The clinical management of HFpEF patients and future HFpEF clinical trials will both likely require a nuanced, phenotype-specific approach instead of a one-size-fits-all tactic. Here, we provide an overview of precision medicine in HFpEF.

Key words heart failure, preserved ejection fraction; precision medicine

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床综合征,各种心脏病都可以引发心衰,因其病因及机制存在很大的异质性,其治疗亦应该个体化,具有针对性。不能想象将大量心包积液和心肌病变引起的心衰一样治疗。

1 心衰精准医疗的提出

目前仅根据左室射血分数(LVEF)值将心衰分为射血分数保留的心衰(HFpEF)、射血分数中间值的心衰(HFmrEF)和射血分数降低的心衰(HErEF),缺乏病因诊断,几乎所有患者使用同一指南方案,缺乏个体化特点。HFmrEF主要是针对心肌病变引起的心衰,有循证依据的药物降低该类患者的病死率。但是在HFpEF领域,一直未有改变疾病进程的疗法。近几十年的研究始终没有突破,表明我们的思维模式有问题。一双鞋子套所有脚,将复杂的多病因和多临床表型混杂在一起,试图用某种药物或疗法来治疗这一大类患者。类似的情形也发生在急性心衰领域。很多学者已经意识到了这种危害,提出了心脏病精准治疗理念。

2 心衰精准医疗的现状

精准医疗是通过基因组、蛋白组学和大数据等前沿技术,在分子水平对大样本人群与特定疾病进

行遗传背景和生物标志物的分析,从而精准寻找病因和治疗靶点。目前在心衰领域,如何进行精准医疗引发诸多讨论,比如:如何采用基因组、蛋白组筛查来了解疾病的机制并寻求治疗手段?从分子水平干预能否达到预期的目的?心衰是一种异质性的临床综合征,各种心脏病均可发展到心衰阶段,因此整体上对心衰采用精准治疗是非常困难和不现实的。但是在现阶段针对某一类心脏病的共性精准分子位点进行干预还是可行的^[1-3]。

近年来,几个针对遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样心肌病的临床研究让我们看到了这种可行性,这些研究从RNA水平干扰了转甲状腺素蛋白的合成。APOLLO研究显示,在遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变的心肌病的患者中应用Patisiran能够逆转心肌肥厚,改善心功能,降低N末端B型利钠肽原(NT-proBNP),事后分析可能改善预后^[4-5]。同类的ATTR-ART研究正在进行中。类似的例子还有冠心病的治疗,一部分患者尽管进行规范化的治疗,病情仍然进展,以前考虑存在剩余风险,现在针对其中伴有炎症因子升高的亚类进一步应用单克隆抗体Canakinumab治疗,也显示出明显的疗效。CANTOS研究是一个大规模随机双盲安慰剂对照的临床研究,在陈旧性心肌梗死合并C反应蛋白升高的患者中,应用针对白细胞介素1 β

¹华中科技大学附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:卢永昕, E-mail: yongxin_lu6@aliyun.com

单克隆抗体 Canakinumab 每 3 个月皮下注射 1 次,能够呈剂量相关地降低心衰住院率和心衰相关的病死率。CANTOS 研究是第 1 个在选择性人群中证实抗炎治疗能够预防心衰的发生^[6]。目前正在进行 HFpEF 合并 C 反应蛋白升高的患者的 DHEAT2 研究。

3 如何发展心衰的精准医疗

针对 HFpEF, 如何开展精准医疗? 包括在当下的临床实践和未来 HFpEF 研究的设计, 是我们面临的一大挑战。首先是创新思维, 思维模式可以采用: 富集式, 适应式, 伞状式, 一揽子式和机器学习等^[2,7]。目前正在开展或设想的 HFpEF 临床研究大致有这样几种模式: 病因和病理生理模型; 生物标志物基础的模型; 心衰中心(联盟)模型; 共同靶点模型。

3.1 病因和病理生理模型

病因和病理生理机制分类方法是目前临床实践的主要手段, 将 HFpEF 分为几个不同的临床表型, 比如: 高血压、糖尿病、冠心病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、合并肺动脉高压、合并右心衰等。HFpEF 患者一部分伴有肺动脉高压, 属于毛细血管后肺动脉高压, 研究肺动脉高压靶向治疗是目前研究热点之一。也有将右心系统心室-动脉偶联作为干预的靶点。

3.2 生物标志物基础的模型

以生物标志物基础进行相应的分类和干预, 既包括前瞻性设计新的研究, 也可以对已经完成的随机对照试验进行再分析。HFpEF 患者有一部分是没有 B 型利钠肽(BNP)或 NT-proBNP 的升高, 有学者称之为 BNP 缺陷综合征, 可以把这一类患者归为一类研究。HFpEF 患者合并房颤的较多, 与 HFrEF 合并房颤的比较, 前一类的生物标志物更为分散^[8]。

3.3 心衰中心(联盟)模型

可以通过心衰中心的模式开展工作, HFpEF 心衰区域中心承担接收各基层中心上传患者的信息, 将其划分到不同的临床研究中。

3.4 共同靶点模型

共同靶点模型是将具有相同生物缺陷的患者集中在一起, 例如: 将肥胖及肥胖相关疾病患者, 包括脂肪肝(非酒精性)、HFpEF 肥胖者、睡眠呼吸暂停综合征等一起进行研究, 针对某种缺陷, 应用减肥药物看看是否成功。

目前我们可以看到 HFpEF 研究领域十分活跃。正在进行的研究很多, 期待我国心血管专家也能做出更多的贡献。

参考文献

- [1] Shah SJ. Targeted therapeutics for transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2019, 139(4): 444-447.
- [2] Shah SJ. Precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction: an overview[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2017, 10(3): 233-244.
- [3] MacRae CA, Seidman CE. Closing the genotype-phenotype loop for precision medicine[J]. *Circulation*, 2017, 136(16): 1492-1494.
- [4] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. AT-TR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11): 1007-1016.
- [5] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 11-21.
- [6] Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure[J]. *Circulation*, 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
- [7] Shah, SJ. Innovative clinical trial designs for precision medicine in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2017, 10(3): 322-336.
- [8] Santema BT, Kloosterman M, Gelder V, et al. Comparing biomarker profile of patients with heart failure: atrial fibrillation vs sinus rhythm and reduced vs preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(43): 3867-3875.

(收稿日期: 2019-02-01)