

• 专家论坛 •

心力衰竭治疗进展

田庄^{1,2} 芦阳¹

[摘要] 心力衰竭(心衰)作为一种严重的心脏疾病,其发病率和病死率随着人口老龄化的增加而上升。药物治疗仍是核心,一些新药已显示出优秀的治疗效果。推陈出新的器械治疗也展示出有益的效果。未来的研究成果有望进一步改善患者的预后。

[关键词] 心力衰竭;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.003

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** C

Advancements in the treatment of heart failure

TIAN Zhuang^{1,2} LU Yang¹

(¹Department of Cardiology,²Department of International Medical Service, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: TIAN Zhuang, E-mail: tianzhuangcn@sina.com

Abstract Heart failure(HF) is a serious heart disease. Its incidence rate and mortality increase with the aging of the population. Drug therapy remains the core role, and some new drugs have shown excellent therapeutic effects. Instrument therapy has also shown beneficial effects. Future research will aim to improve the HF prognosis.

Key words heart failure; treatment

心力衰竭(心衰)是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引起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(肺淤血和体循环淤血)等^[1]。流行病学数据显示,全球约有6400万心衰患者,且这一数字还在持续增加^[2]。心衰是导致住院治疗的主要原因之一,特别是在老年人群中,不仅给患者家庭带来经济负担,还导致了巨大的社会经济成本,包括医疗费用、生产力损失和护理支出。同时,对于心衰机制的研究也不断有新的进展,从而有新的药物和器械治疗改善心衰患者的预后。本文总结近几年来心衰治疗的一些新进展。

1 药物治疗

1.1 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)作为降糖药物,有显著改善心衰事件的效果,改变了心衰治疗策略。DAPA-HF^[3]和EMPEROR-Reduced研究^[4]显示,SGLT2i可以减少射血分数减低心衰患者(heart failure with reduced ejection fraction,

HFmrEF)的死亡和心衰相关住院的复合终点。之后的EMPEROR-Preserved^[5]和DELIVER研究^[6]结果显示,SGLT2i亦可显著降低射血分数保留心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和射血分数轻度减低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)患者心血管死亡或心衰住院/恶化的复合终点,主要降低心衰住院或恶化风险,并未降低心血管死亡。对两项试验汇总数据进行荟萃分析结果也同样显示SGLT2i能够降低HFpEF和HFmrEF患者心血管死亡或首次心衰住院的复合终点20%(HR 0.80,95%CI 0.73~0.87;P<0.001),降低心衰住院风险26%(HR 0.74,95%CI 0.67~0.83;P<0.001),未显著降低心血管死亡(HR 0.88,95%CI 0.77~1.00;P=0.052)。

《2023年ESC急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[7](以下简称2023ESC心衰指南)推荐应用SGLT2i(达格列净或恩格列净)以降低HFpEF患者心衰住院或心血管死亡风险(I,A),成为首个被指南推荐的降低患者心血管事件风险的治疗药物。此外,2023ESC心衰指南推荐应用SGLT2i(达格列净或恩格列净)以降低HFmrEF患者心衰住院或心血管死亡风险(I,A),其推荐级别高于

¹中国医学科学院北京协和医院心内科(北京,100730)

²中国医学科学院北京协和医院国际医疗部

通信作者:田庄,E-mail: tianzhuangcn@sina.com

血管紧张素系统抑制剂、醛固酮受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂(均为IIb,C)。

SGLT2i(达格列净或恩格列净)成为首个获益覆盖全射血分数慢性心衰患者的药物。

1.2 非奈利酮

非奈利酮是一种新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA),相较于甾体类MRA,其与盐皮质激素受体结合更完全,拮抗效力更强,几乎没有性激素相关不良反应^[8]。在2023年的美国心脏协会科学年会上,提出了“心血管-肾脏-代谢综合征”这一全新概念^[9],而非奈利酮能够强效精准地阻断因盐皮质激素受体过度激活导致的炎症/氧化应激/纤维化,从而发挥心脏、血管和肾脏等靶器官保护作用。FI-DELIO-DKD研究^[10]结果显示,在2型糖尿病合并慢性肾脏病患者中,非奈利酮不仅降低了肾脏复合终点[肾衰竭、估测肾小球滤过率(eGFR)在至少4周内较基线持续下降 $\geq 40\%$ 或因肾脏原因死亡],也使得关键次要复合终点(包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中和心衰住院)降低14%(HR 0.86, 95%CI 0.75~0.99; $P=0.03$)。同样,FIGARO-DKD研究^[11]显示非奈利酮降低2型糖尿病合并慢性肾脏病患者主要复合终点(包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中或因心衰住院)13%(HR 0.87, 95%CI 0.76~0.98; $P=0.03$),获益主要是减少心衰住院,而心血管死亡并未减少。

2023年ESC心衰指南建议非奈利酮用于2型糖尿病合并慢性肾脏病患者,以降低心衰住院风险(推荐等级I,A)^[7]。

1.3 胰高血糖素样肽-1受体激动剂

胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1receptor agonist, GLP-1RA)通过作用于中枢神经系统来降低食欲和体重,降低血压和血糖,改善血管内皮功能,改善胰岛素抵抗和脂代谢紊乱以及改善炎症状态,这些都对心血管有益^[12]。此类药物的心血管结局研究(如LEADER、SUSTAIN6以及REWIND等)显示,GLP-1RA可显著改善合并2型糖尿病的心血管疾病高风险/确诊心血管疾病患者的主要心血管不良事件风险,且独立于降糖作用。SELECT研究^[13]结果表明,对于已有动脉粥样硬化性心血管疾病、体重指数 ≥ 27 kg/m²但无糖尿病的患者,司美格鲁肽2.4 mg/周不仅能够有效减重,还能使主要复合心血管终点事件(包括心血管死亡、非致命性心肌梗死或非致命性卒中)降低20%(HR 0.80, 95%CI 0.72~0.90, $P<0.001$)。之后的STEP-HFpEF研究^[14]结果显示无糖尿病、合并肥胖(BMI ≥ 30 kg/m²)有症状的HEpEF患者接受司美格鲁肽2.4 mg/周治疗52周后,主要终点堪萨斯城心肌病问卷临床汇总评分平均变化优于安慰剂组(16.6分 vs. 8.7分,估计治

疗差异:7.8分, 95%CI:4.8~10.9; $P<0.001$),体重降低优于安慰剂组(13.3% vs. 2.6%,估计治疗差异:10.7%, 95%CI:11.9%~9.4%; $P<0.001$)。此外次要终点中6 min步行距离改善和高敏C反应蛋白(hs-CRP)的降低也较安慰剂组显著。

迄今为止,STEP-HFpEF是全球第1个针对肥胖合并HFpEF患者的研究,结果显示在此类患者中,司美格鲁肽不仅可以有效进行体重管理,还可以改善体力状态及炎症状态,提高患者生活质量。而且STEP-HFpEF研究结果也成为打破“心衰悖论”(高BMI的心衰患者预后较好,减重反而带来不利影响)的有力论据。未来希望司美格鲁肽在HFpEF患者中进行以改善死亡和心衰加重复合终点为结果的临床研究,得出更充分的证据。

1.4 干细胞治疗

干细胞是机体内一类具有自我复制能力的多潜能细胞,植入心肌后,在一定条件下可向特定组织分化,加上其独特的旁分泌能力,能够改善心脏功能。20多年来,许多临床研究证实了干细胞移植治疗心衰的安全性和可行性^[15]。目前,临床研究应用于心血管病的干细胞类型主要是骨髓间充质干细胞(bone marrow precursor cells, BMPCs)。大量研究证实BMPCs在体内并不能分化为功能性的心肌细胞,其对心脏的有益作用是依赖于它们的旁分泌机制,以及通过调节免疫细胞表型,减轻损伤心肌组织的炎症,刺激血管网络的生长,从而达到增强心脏功能的目的^[16]。一项注射BMPCs治疗慢性HFrEF的临床研究DREAM-HF显示,单次将约1.5亿个高纯度的BMPCs经心内膜直接输送到左心室并随访30个月,虽然主要终点复发非致死性失代偿心衰相关主要不良心脏事件并未降低,但是左心室射血分数显著增加,非致死性心肌梗死或卒中风险显著降低58%(HR 0.42; 95%CI 0.23~0.76),基线炎症水平较高(hs-CRP ≥ 2 mg/L)患者获益更明显^[17]。

《自体干细胞移植治疗心力衰竭中国专家共识(2022)》推荐^[18]:现阶段建议首选自体骨髓间充质干细胞用于临床治疗心衰。适应证为各类心血管疾病所致的HFrEF[心功能III级以上,左室射血分数 $\leq 40\%$,脑钠肽 ≥ 500 ng/L或脑钠肽前体(NT-proBNP) ≥ 2000 ng/L]。

1.5 治疗策略

STRONG-HF研究证实了急性心衰患者中一种基于在预计出院前2 d内启动并滴定心衰口服药物治疗以及出院后早期随访的治疗策略的安全性和有效性^[19]。该研究纳入急性心衰住院患者,未接受全剂量的循证指导下心衰治疗药物,筛查时NT-proBNP水平升高(>2500 pg/mL),患者血流动力学稳定后在出院前被随机分至常规或强化治疗组。强化治疗组于出院前2 d内接受一半靶剂

量的血管紧张素转化酶抑制剂,或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、 β 受体阻滞剂联合 MRA 治疗,出院后 2 周内尝试增加至靶剂量,如果有一个或全部用药无法达到靶剂量,可以推迟上调滴定并增加随访次数,直到有安全指征后再上调。随访至 180 d 时,强化组全因死亡或心衰再入院的绝对风险降低 8.1%,相对风险降低 34%(95%CI 0.50~0.86; $P=0.0021$),其中主要是心衰再入院率有所降低。各组间严重不良事件和致命性不良事件发生率无统计学差异。

基于 STRONG-HF 研究,2023 年 ESC 心衰指南建议急性心衰患者出院前以及出院后 6 周内随访期间采取强化策略,启动循证药物并快速滴定治疗,以减少心衰再入院和死亡(I, B)^[7]。

2 器械治疗

三尖瓣反流(tricuspid regurgitation, TR)可以伴发于左心瓣膜疾病、左心衰或者仅伴发于右心功能不全或者三尖瓣孤立病变。对一个包含近 50 万美国心衰患者的大型数据库进行中位 1.5 年的随访,结果显示 TR 与病死率增加独立相关^[20]。严重 TR 降低心排量,与右心衰相互影响,逐步出现一系列临床症状及体征。TR 的药物主要限于利尿剂,可使部分患者症状缓解。但是多数患者最终对利尿剂反应降低,导致容量管理困难,心衰再住院率高。TR 的外科治疗具有挑战性,患者相关因素增加手术风险,包括右心室功能障碍和慢性静脉高压导致的肝肾不全,因此手术的住院病死率很高。目前欧美指南建议仅在对左心瓣膜进行手术干预时可同期对重度 TR 进行处理^[21]。经导管缘对缘修复术(transcatheter edge to edge repair, TEER)逐渐成为 TR 一种安全有效的治疗方法。该方法采用经静脉途径,使用夹子将三尖瓣瓣叶固定在一起,减少 TR,无须体外循环或心脏手术。不同研究发现,TEER 可以改善重度 TR 患者瓣膜反流程度、营养状况、生活质量和活动耐量^[22-23]。

近期的 TRILUMINATE Pivotal 研究显示,对于重度 TR 患者,与单纯药物治疗相比,1 年随访时 TEER 治疗组三尖瓣反流显著降低至中度或以下,堪萨斯城心肌病调查问卷生活质量评分显著提升,全因死亡和三尖瓣外科手术发生率在两组间并未达到显著差异^[24]。研究证实了三尖瓣 TEER 在短期内能够有效地减轻重度 TR 患者的症状和提高生活质量。未来需要更长时间的随访研究来全面评估其长期疗效和安全性。

伴随着新药物和新技术的出现,心衰的管理和治疗正处于快速发展阶段,为心衰患者提供了更多选择。未来的研究将继续探索更有效的治疗方案,以期进一步提高心衰患者的生活质量和生存率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [2] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17):3272-3287.
- [3] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [4] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- [5] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16):1451-1461.
- [6] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12):1089-1098.
- [7] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3627-3639.
- [8] Gonzalez-Juanatey JR, Gorrioz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1):502-513.
- [9] Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A Synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 148(20):1636-1664.
- [10] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23):2219-2229.
- [11] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263.
- [12] Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7):463-474.
- [13] Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(24):2221-2232.
- [14] Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12):1069-1084.
- [15] Bagnoli L, Hatzistergos KE, Balkan W, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7):1610-1623.

定量血流分数的相关研究及临床应用进展*

李佳玮¹ 程兆云¹ 李正玉¹ 陈乾坤¹ 赵豪¹ 张世权¹

【摘要】 近年来针对冠状动脉狭窄的功能学评估已引起国内外的广泛重视,血流储备分数(FFR)是目前公认的评价病变血管狭窄生理学意义的“金标准”,但因其操作复杂且使用的压力导丝存在创伤风险,故而难以广泛应用于临床。定量血流分数(QFR)与FFR在诊断效能上具有较高的一致性,且在临床实践中更加便捷、安全,能够弥补FFR的不足之处。本文基于国内外现有研究进展,对QFR的原理、临床应用、优势和限制进行阐述。

【关键词】 冠心病;定量血流分数;血流储备分数

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.004

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Related research and clinical application progress of quantitative flow ratio

LI Jiawei CHENG Zhaoyun LI Zhengyu CHEN Qiankun
ZHAO Hao ZHANG Shiquan

(Zhengzhou University People's Hospital, Heart Center of Henan Provincial People's Hospital, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou, 450003, China)

Corresponding author: CHENG Zhaoyun, E-mail: chengzhy@zzu.edu.cn

Abstract In recent years, the functional evaluation value of coronary artery stenosis has attracted extensive attention at home and abroad. Fractional flow reserve(FFR) is currently recognized as the "gold standard" to evaluate the physiological significance of pathological vessel stenosis, but it is difficult to be widely used in clinical practice due to its complex operation and the risk of trauma caused by the use of pressure guide wire. Quantitative flow ratio(QFR) has a high consistency with FFR in diagnostic efficacy, and is more convenient and safer in clinical practice, which can make up for the shortcomings of FFR. Based on the current research progress at home and

*基金项目:河南省科技攻关计划(No:SBGJ202101005)

¹郑州大学人民医院 阜外华中心血管病医院 河南省人民医院心脏中心(郑州,450003)

通信作者:程兆云,E-mail:chengzhy@zzu.edu.cn

引用本文:李佳玮,程兆云,李正玉,等.定量血流分数的相关研究及临床应用进展[J].临床心血管病杂志,2024,40(4):271-275. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.004.

- [16] Shafei AE, Ali MA, Ghanem HG, et al. Mesenchymal stem cell therapy: a promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction[J]. J Gene Med, 2017, 19(12): 110.
- [17] Perin EC, Borow KM, Henry TD, et al. Randomized trial of targeted transendocardial mesenchymal precursor cell therapy in patients with heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(9): 849-863.
- [18] 中华医学会组织修复与再生分会心脏再生学组. 自体干细胞移植治疗心力衰竭中国专家共识(2022)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(18): 1376-1385.
- [19] Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial[J]. Lancet, 2022, 400(10367): 1938-1952.
- [20] Messika-Zeitoun D, Verta P, Gregson J, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with heart failure: a large electronic health record patient-level database analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(10): 1803-1813.
- [21] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2022, 43(7): 561-632.
- [22] Misumida N, Steidley DE, Eleid MF. Edge-to-edge tricuspid valve repair for severe tricuspid regurgitation 20 years after cardiac transplantation[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6): 4320-4325.
- [23] Rehan ST, Egbal F, Ul Hussain H, et al. Transcatheter Edge-to-Edge repair for tricuspid regurgitation-a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49(1 Pt B): 102055.
- [24] Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation[J]. N Engl J Med, 2023, 388(20): 1833-1842.

(收稿日期:2024-02-19)