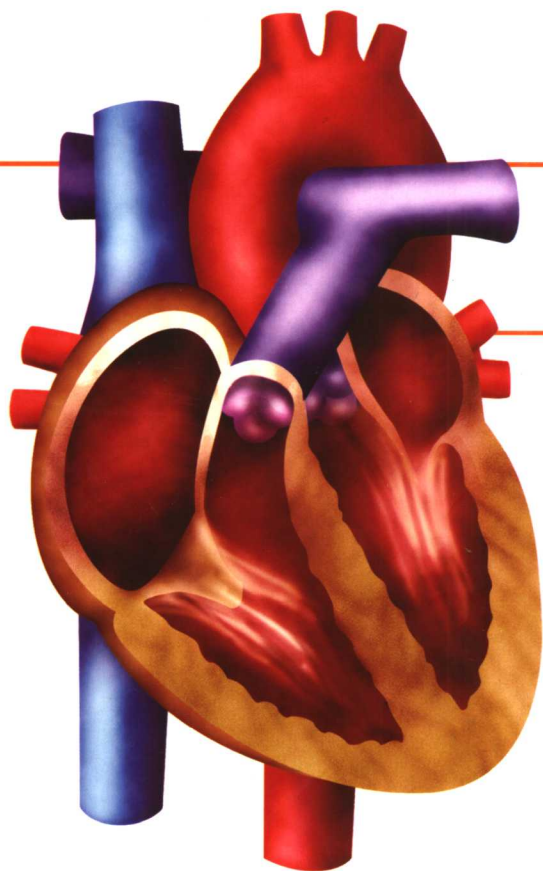


心力衰竭

原理及其研究进展



李永洪 主编



中国海洋大学出版社
CHINA OCEAN UNIVERSITY PRESS

心力衰竭原理及其研究进展

主 编 李永洪
副主编 马尚民 赵丽亚 李永新

中国海洋大学出版社
· 青 岛 ·

图书在版编目(CIP)数据

心力衰竭原理及其研究进展/李永洪主编. —青岛:中国海洋大学出版社, 2007. 7

ISBN 978-7-81125-037-4

I. 心… II. 李… III. 心力衰竭—研究 IV. R541.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 106423 号

出版发行 中国海洋大学出版社

社 址 青岛市香港东路 23 号

邮政编码 266071

网 址 <http://www2.ouc.edu.cn/cbs>

电子信箱 hdcbs@ouc.edu.cn

订购电话 0532—82032573(传真)

责任编辑 毕玲玲

电 话 0532—85902121

印 制 日照报业印刷有限公司

版 次 2007 年 7 月第 1 版

印 次 2007 年 7 月第 1 次印刷

成品尺寸 220mm×170mm

印 张 14.75

字 数 225 千字

定 价 27.00 元

前 言

心力衰竭是危害人类健康最为严重的临床综合征,历来是心脏病研究的重点之一,尤其是近十几年来,已成为世界范围心脏疾病防治领域的重要课题,一直备受医学界的重视。随着对心力衰竭基础与临床研究的日益广泛和深入,新观点、新药物、新疗法不断涌现,并使原有的治疗技术也有了进一步的提高和发展。因此,对于当今临床心血管医师而言,全面了解和关注心力衰竭的最新研究动态和进展是十分迫切而必要的一项任务,这也是我们编写本书的目的。然而,我们也十分清醒地认识到,迄今为止人类针对控制心力衰竭而付出的不懈努力所换取的成果远不尽如人意,调查资料结果表明心力衰竭的患病率仍有不断增高的趋势,与此同时,尽管已经出现了许多心力衰竭治疗方面的新技术、新方法,但治疗手段尚未达到尽善尽美的程度,距治愈或控制心力衰竭的目标依然任重而道远。

本书是在参阅了大量国内外文献资料及研究成果的基础上编写而成。全书共分九章。第一章简述了近年来有关心力衰竭研究的最新动态和进展。第二章结合近年来 PTCA 及 CRT 等治疗技术的开展,详述了心脏的动静脉解剖结构;结合生物学治疗技术的开展介绍了心肌的超微结构。第三章概括总结了有关心力衰竭的定义及含义,详述了不同时期对心力衰竭的认识及描述,列举了心力衰竭的各种分型。第四章主要叙述了对心力衰竭发生机理的最新认识。第五章分别阐述了几种常见病因心力衰竭的特征。第六章主要阐述了对心力衰竭代偿机制的最新认识。第七章详尽描述了心力衰竭临床表现。第八章重点介绍了特殊无创及有创心功能的检查技术。第九章着重解读了我国中华心血管协会、美国 ACC/AHA 和欧洲 ESC 等在最新发表的心力衰竭诊疗指南中有关诊断的内容。

在每个章节的首尾分别列出了该章的内容细目及要点,目的是便于阅读时条理清晰,尤其适合于基层心血管医师或医学院校学生阅读。

因水平有限,书中难免存在不足之处,诚请广大前辈和同仁批评指正。

李永洪

2007 年 7 月 5 日于青岛

目 次

第一章 总论	(1)
第一节 心力衰竭的流行病学.....	(1)
第二节 心力衰竭诊疗的历史回顾.....	(3)
第三节 心力衰竭治疗的现状与问题.....	(5)
第四节 展望未来与期待	(15)
第二章 心脏的解剖与生理特点	(24)
第一节 心脏的大体解剖结构	(24)
第二节 心壁与心包的结构	(27)
第三节 心脏的超微结构	(28)
第四节 心脏的起搏与传导系统	(31)
第五节 心脏的供血系统	(34)
第六节 心脏的生理特点	(35)
第七节 血液循环的基本概念	(50)
第三章 心力衰竭的定义与分类	(55)
第一节 心力衰竭的定义与概念	(55)
第二节 心力衰竭的分类与分级	(58)
第四章 心力衰竭的病理生理	(68)
第一节 心力衰竭的病因与诱因	(68)
第二节 收缩性心力衰竭的发病机制	(70)
第三节 舒张性心力衰竭的发病机制	(89)
第五章 不同疾病心力衰竭各论	(98)

2 心力衰竭原理及其研究进展

第一节	缺血与心力衰竭	(98)
第二节	炎症与心力衰竭	(105)
第三节	瓣膜疾病与心力衰竭	(109)
第四节	先心病与心力衰竭	(115)
第五节	共患疾病与心力衰竭	(118)
第六章	心力衰竭的代偿机制	(126)
第一节	心脏的基本代偿反应	(126)
第二节	心肌肥大	(128)
第三节	交感神经兴奋	(132)
第四节	内分泌激活	(132)
第五节	外周血管和组织代谢的适应性改变	(137)
第七章	心力衰竭的临床表现	(145)
第一节	收缩性心力衰竭的临床表现	(145)
第二节	收缩性心力衰竭的常规辅助检查	(157)
第三节	舒张性心力衰竭的临床表现	(164)
第四节	舒张性心力衰竭的常规辅助检查	(169)
第八章	心功能特殊检查及血液动力学监测	(175)
第一节	心功能检查的主要指标	(176)
第二节	血液动力学监测的主要观察指标	(183)
第三节	部分特殊检查技术与方法	(184)
第九章	心力衰竭的诊断	(198)
第一节	心力衰竭前期的评估及诊断	(199)
第二节	症状性心力衰竭的评估及诊断	(203)
第三节	泵衰竭的诊断	(207)
第四节	舒张性心力衰竭的诊断	(209)
第五节	心力衰竭的预后判断	(212)
英文缩写释义		(218)

第一章 总 论

本章内容细目

- | | |
|------------------|----------------------|
| 第一节 心力衰竭的流行病学 | 一、预防策略中综合控制和干预多重危险因素 |
| 第二节 心力衰竭诊疗的历史回顾 | 二、病因学检查技术与手段 |
| 第三节 心力衰竭治疗的现状与问题 | 三、临床治疗的目标与策略 |
| 一、药物治疗的现状与问题 | 四、未来治疗的重点与方向 |
| 二、非药物治疗的现状与问题 | (一)非手术方法治疗 CHF 的重点 |
| (一)心力衰竭的细胞疗法 | (二)外科手术治疗 CHF 的期待 |
| (二)心力衰竭的基因治疗 | 本章摘要 |
| (三)心脏同步化治疗(CRT) | 参考文献 |
| (四)心力衰竭的外科治疗 | |
| 第四节 展望未来与期待 | |

第一节 心力衰竭的流行病学

目前慢性心力衰竭(CHF)是影响人类健康的重大问题之一,尽管近年来对于 CHF 发病机制的研究和治疗取得了重要进展,但 CHF 的发病率仍有逐年增高的趋势,致残率及死亡率仍未降低,5 年存活率与恶性肿瘤相仿,这种疾病正日益危害着人类的健康。随着人类平均寿命的延长和社会人群的老龄化,世界范围内老年人口所占的比例正呈上升趋势,预计 30 年后,近 1/4 的人口将超过 65 岁,心脑血管疾病将成为老年人最主要的流行病,老年人群中的 CHF 患病率亦将呈明显的上升趋势。2005 年版的欧洲心脏病协会(ESC)CHF 诊断与治疗指南显示,欧洲总人数中症状性 CHF 的发生率为 0.4%~2%,9 亿多人中大约有 1 000 万 CHF 患者,每年新增病例 58 万例以上,平均

2 心力衰竭原理及其研究进展

年龄为 74 岁,CHF 发生率的上升主要是由于老年人口比例的上升,80% 的男性及 70% 的女性患 CHF 后 8 年内死亡。据美国 2005 年版 CHF 指南的统计,CHF 患者总数接近 500 万,且每年新增 55 万例左右,导致每年就诊者达 1 200 万至 1 500 万人次。成年人群(>25 岁)CHF 患病率若以临床症状统计,为 1.5%~2%;若以超声心动图检测指标(射血分数,EF<35%或 40%)计算,约在 3%或以上。其中无症状性 CHF 约占总数的一半或更多。每年近 5.3 万人死于 CHF,65 岁以上 CHF 患病率高达 10%,住院治疗的 CHF 患者中 80% 年龄大于 65 岁,而且这组数在未来 50 年内有可能增加 1 倍。1990 年至 1999 年 10 年间,每年因 CHF 作为主要诊断的住院人次从 81 万增加到 100 万以上,作为主要或次要诊断者从 240 万增至 360 万,并且已经成为老年人住院、病残或死亡的最常见病因。即使对 CHF 患者积极进行早期的诊断,并给予积极治疗,但预后仍差,每 4 年就有 50% 的患者死亡,纽约心脏病协会(NYHA)分级心功能Ⅳ级的患者一年病死率达 50%以上。

目前国内尚无大规模的有关 CHF 流行病学动态演变的调查资料,但可以确信的是 CHF 患病率可能随地区的不同而不同,发病年龄与疾病分布也有所不同。总体估计中国成年人 CHF 患病率为 0.9%左右,男性发病率约为 0.7%,女性为 1.0%左右。北方地区发病率(1.4%)高于南方(0.5%)。城市人口发病率(1.1%)高于农村(0.8%)。据国内 50 家医院的调查资料显示,在同期心血管住院患者中 CHF 患者约占 20%,但死亡率却高达 40%左右。解放军总医院(北方地区)的回顾性调查资料显示:1993 年至 2004 年间住院的老年 CHF 患者病因、诱因和伴随疾病构成比中,高血压病、冠心病、肺心病、糖尿病和肺炎随年龄增长而增多,风心病、心肌病随年龄增长而减少。总体住院病死率随年龄增高而升高。新近上海地区进行的有关 CHF 近 20 年流行病学调查,大体上反映了我国近 20 年来 CHF 流行病学的演变特征及状况,共同特点是:①CHF 随人群年龄的增长,相应的发病率呈上升趋势;②CHF 的病因谱发生了显著的变化,风湿性瓣膜病比例由 1980 年的 46.8%逐渐下降至 2000 年的 8.9%,而冠心病引起的 CHF 则从 31.1%上升至 55.7%。CHF 病因以冠心病、高血压病及心肌病等为主。

据美国费明翰研究提供的 40 年来 CHF 发病率的趋势资料显示,有效地治疗与控制高血压和冠心病后,主要的心血管疾病,包括冠心病、中风、高血压、风心病的年龄纠正死亡率已明显降低,CHF 发病率从 1948 年起到现在有下降趋势。目前中国整体 CHF 的发展状况与欧美发达国家比较类似,预示重视和控制多重危险因素具有十分重要的社会意义。因此如何借鉴国外先进的经验与方法,并结合我国的具体国情,制定出适合我国国情的早期诊断和预

防各类心功能不全因素的方针和策略,无疑是我们目前面临的一项重要课题。同时,这也是当前首要的,而且是有望能够成为现实的目标。在另一方面,随着经济实力的增强,我们有理由相信,从各个环节上改善心力衰竭预后和增强心脏功能的各种技术和辅助方法也必将突破重重困难而获得飞速发展。

第二节 心力衰竭诊疗的历史回顾

人类对心力衰竭(简称心衰)发病机制的认识,从古代西方医学早期至今天最新理念的形,已经经历了 2 600 多年的历史,著名心脏病专家 Katz 在撰文论述和总结回顾这段历程时,将其大致划分为六个重要观念的演变阶段:

1. 临床观察阶段:只是对心力衰竭病例的症状和体征进行描述,是人类认识心力衰竭的第一个阶段。从公元前 6 世纪希波克拉底(Hippocrates)时代开始,以“希波克拉底文献”为模式,历经了 2 000 年。由于当时缺乏科学基础,因此无法解释观察到的临床现象。对于心力衰竭的临床表现,希波克拉底的观点是:胸膜渗出是由于一种黏液质(冷性液体)从大脑到心脏流动的结果。由于对心力衰竭的观念是建立在古希腊神话哲学思想之上的,因此毫无解剖学及生理学的认识基础可言。

2. 病理解剖阶段:尽管 Galen(公元 130~200 年)已经认识到心脏的肌性本质,提到室壁的纤维收缩引起收缩期心室容量减少,以及舒张期心室的“虹吸作用”,并了解到心脏瓣膜的作用。但他并不认为心脏将血液泵向全身,而认为心脏的功能是产生生命的精髓和热量。直至 Carolus Piso(1563~1633 年)首次进行尸体解剖后肯定了心力衰竭时体液潴留的作用。从此以后人们普遍开始对尸体的心脏进行解剖,并将临床观察与尸体解剖结果相结合,初步有目的地分析二者的关系,已经能够将心脏增大与临床脉搏异常和全身性水肿简单地联系起来,不再坚持 Galen 的心脏像一个熔炉产生和扩散热能的观点,但整体上依然没有血液循环的概念和认识。

3. 循环生理阶段:以 Harvey 在 1628 年出版的著作《心脏运动》中提出的循环生理新观点为标志,第一次提出了“心脏泵血功能”的概念,并认识到脉搏异常、全身性水肿与心脏泵血功能受损有关。由于循环生理新观点的出现,以后人们开始逐步认识到左心室和右心室的压力增加可能分别是发生呼吸困难和全身水肿的机制。

4. 心脏血流动力学阶段:20 世纪早期,以英国学者 Starling 及美国学者 Wiggers 的研究成果为标志,开创了划时代的心力衰竭循环动力学研究的新纪元。直到 20 世纪后期,在心血管领域对当时流行的瓣膜病临床特点都从血

4 心力衰竭原理及其研究进展

压和血流异常的角度来解释。以后随着心脏瓣膜病的逐渐减少,现代文明病——高血压和冠心病的发病率逐渐增多,研究的重点和方向也已发生变化。但血流动力学监测技术则为外科开胸手术和冠状动脉成形术提供了坚实的基础。

5. 细胞生化和生理阶段:20 世纪前半叶,以 Starling 提出心室做功与心室舒张末期容积有关(Starling 定律)的学说为标志,人们开始从细胞水平研究心脏做功的基本机制。除了涉及心肌收缩功能的肌纤维长度改变和钙离子的触发调节机制以外,随后经过心脏超声和核医学的临床应用,人们又逐步认识到了心脏舒张功能的重要性,发现如果心室充盈受损同样可以引起心力衰竭的发生,即舒张功能不全机制。

6. 分子生物学阶段:20 世纪末,随着分子生物学的发展和应用,出现了心肌“分子生物学”基因表达方式异常模式的新认识,人们对于心力衰竭的研究又进入了一个崭新的时期。当前重点强调的是心力衰竭过度负荷发生过程中神经内分泌的过度激活,以及由此导致的非适应性生长反应,是引发心力衰竭并影响预后的一个核心机制,即引发心力衰竭的异常生长反应的新观点,同时强调两个重要发现:心脏泵损害在临床综合中的作用、心脏不同形式的肥大和扩张。

在回顾总结 20 世纪 50~90 年代针对 CHF 的治疗策略的重大演变历程时,Katz 将这 40 多年划分为以下几个阶段:

第一阶段(1948~1968 年):为洋地黄和利尿剂的应用时期。认为心力衰竭的主要问题发生在“心肾”,强调心脏发生泵功能障碍,并最终造成肾脏的水钠潴留,故以洋地黄增强心肌收缩力,以利尿剂加强利尿。

第二阶段(1968~1978 年):血管扩张剂的应用时期。主要是针对 CHF 时心脏与外周循环之间相互作用发生的紊乱,即外周血管阻力增加,心脏的前后负荷加重,从而形成恶性循环。用血管扩张剂阻断此恶性循环,降低心脏负荷,增加心排血量,减轻肺淤血,以期提高存活率。血管扩张剂包括硝酸酯类、小动脉扩张剂及钙通道阻滞剂等。

第三阶段(1978~1988 年):非洋地黄类正性肌力药的应用时期。主要研究非洋地黄类正性变力性药物,如钙致敏剂,希望通过增加钙敏感性使心肌收缩力加强,而不增加细胞内钙浓度。虽然理论上符合生理特性,但临床上尚无成熟的药物。期间非洋地黄类正性肌力的代表性药物有 β -受体激动剂与磷酸二酯酶抑制剂,短期应用可以改善症状及血流动力学,但长期应用存在严重的副作用,并可能增加死亡率。

第四阶段(1988 年后):初步认识抗神经内分泌过度激活及维护心脏的时

期。已经意识到合理的抗神经内分泌过度激活可以维护心脏,并能够改善 CHF 预后和降低病死率。Katz 曾预言:21 世纪 β -阻滞剂有可能成为轻度心力衰竭甚至较重的左室功能不全的一线药物。经过近 20 年的临床实践,这一预言已成为现实。这一时期的主要药物包括血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂。

进入 21 世纪以后,CHF 治疗学的观点发生了更为显著的变化。首先,在心力衰竭的发病原理上,从分子及细胞学水平上,进一步加大了研究的深度与广度,更进一步明确了抑制和阻断神经内分泌的过度激活及非适应性的过度生长的治疗原则的重要性,使 CHF 的治疗更趋于理性化,更注重长远疗效。其次,在方法上遵循循证医学模式,避免以往的经验学说,追求临床治疗的远期效果及终点目标(如生存率),依据大系列、多中心的前瞻性临床试验证据,对各种药物或其他治疗手段的疗效进行客观评估,为临床 CHF 患者寻找出更为合理的治疗途径。第三,倡导早期干预原则,控制导致 CHF 形成的早期因素,使 CHF 的治疗提前到尚未出现“充血性”CHF 之前的超早期。第四,临床效益评价及证据分级建立了统一的标准。美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)及欧洲心脏病学会均采取了统一的分级方法。I 类:指那些已证实和/或一致公认有益、有用和有效的操作或治疗。II 类:指那些有用性或有效性的证据相矛盾和存在不同观点的操作或治疗。II a 类:有关证据/观点倾向于有用/有效。II b 类:有关证据/观点不能充分说明有用/有效。III 类:指那些已证实和一致公认没有用/无效,并且对有些病例可能是有害的操作或治疗。证据级别包括证据级别 A(资料来自多中心临床随机试验或荟萃分析)、证据级别 B(资料来自非随机研究)和证据级别 C(专家们的一致意见、病例研究或标准治疗)。

第三节 心力衰竭治疗的现状与问题

一、药物治疗的现状与问题

目前临床心血管科医师在对 CHF 实施治疗时,都已经能够自觉或不自觉地遵循 CHF 治疗的基本原则,在药物选择上也有了既定的方案与指南。但不可否认的是,在实践中仍然存在和面临着许多问题与不足。

1. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):神经内分泌的过度激活在 CHF 恶化中所起的主导作用,确定了神经内分泌拮抗剂的应用地位,循证医学已有 30 多项随机临床试验进一步证实了 ACEI 在 CHF 治疗中的价值。长期以来 ACEI 被认为是治疗 CHF 的基石,并被各国指南一致推荐为首选药物。无症

状的心功能异常患者同样可以获益于 ACEI 的治疗。然而,在临床实践中,ACEI 的应用仍然不尽如人意,存在的问题主要有:①ACEI 使用率仍然不高:据美国的资料显示,慢性 CHF 患者 ACEI 的使用率仅为 68%;国内 2000 年 42 家医院住院病例资料的回顾性分析显示,仅有 40.4% 的使用率。因此,仍然需要努力推广使用 ACEI。②ACEI 的使用剂量不足:通常很少能够达到有效的目标剂量。因此,需要更好地掌握 ACEI 的使用技巧及目标剂量。③ACEI 制剂选用不当:在临床试验中被证实能够降低 CHF 患者病残率和死亡率的 ACEI 只有卡托普利、依那普利、赖诺普利、雷米普利和群多普利。按照循证医学原则,治疗 CHF 应该使用这些 ACEI。2005 年 ESC 心力衰竭指南修订版中仅推荐了上述五种 ACEI。因此,还需要更多地宣传临床试验的结果和广泛地应用推荐的 ACEI。

2. β -受体阻滞剂:大量循证医学的证据已将 β -受体阻滞剂从慢性 CHF 的禁忌症转变为适应症,其在慢性 CHF 中的治疗地位同样已被认可。许多前瞻性随机临床试验研究结果表明: β -受体阻滞剂对扩张型心肌病和缺血性心肌病尤为有效,在降低心性猝死方面, β -受体阻滞剂的作用可能更强于 ACEI。但目前 β -受体阻滞剂在慢性 CHF 的治疗中同样存在许多问题:①使用率低和剂量不足:2000 年至 2001 年欧洲 24 个国家 115 家医院的心力衰竭调查显示, β -受体阻滞剂的使用率仅为 36.9%,并且使用剂量远低于靶剂量。我国的调查资料显示, β -受体阻滞剂的使用率更低,2000 年中国部分地区医院住院 CHF 患者的 β -受体阻滞剂平均使用率仅 19%。②使用不当或不合理:由于对指南精神的理解不充分及 β -受体阻滞剂使用经验不足,在应用时机的把握上仍存在如下问题:a. 如在明显水钠潴留时,开始使用或增加剂量,导致 CHF 恶化;b. 在急性心力衰竭时,单纯为控制心室率而急于使用 β -受体阻滞剂;c. 在开始应用和加量过程中缺乏必要的监测,使用剂量不当,造成 CHF 加重;d. 缺乏对 β -受体阻滞剂不良反应的认识和处理经验。对 CHF 的突然加重或恶化,容易简单归结为 β -受体阻滞剂的副作用而减量或停药。

最新的几项研究则反映了应用 β -受体阻滞剂的新观点:①加强应用的力度,尤其在轻、中度 CHF 患者中可以优先使用。2005 年欧洲心脏病学会年会上公布的 CIBIS III 研究结果显示:轻、中度 CHF 患者先使用 β -受体阻滞剂的疗效并不劣于先用 ACEI。②扩大使用的范围。国外已有研究显示:在老年和(或)严重 CHF 患者中应用卡维地洛,可以减少老年 CHF 患者的预后,而并不增加不良事件的危险。中国的比索洛尔 CHF 研究结果亦显示,即使在 70 岁以上的老年人中,其耐受性与安全性同样较好。③无须等到 ACEI 滴定到靶剂量再使用 β -受体阻滞剂,而应尽早两药联合使用,采用交错逐步滴定的

方式使两药逐步达到各自的最大剂量。④尽量在住院期间开始使用 β -受体阻滞剂,以期及时发现和避免其副作用,从而更有效地提高使用率和患者的依从性,尽早达到受益的目的。

3. 血管紧张素受体阻滞剂(ARB): ARB作为一种新的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂,可以弥补ACEI的缺陷或不足,在临床上已经显示其具有极好的应用效果和巨大潜力。因ARB不但能够完全阻断RAAS的作用,同时还可以增强血管紧张素II₂型受体的有益作用,而且不良反应发生率极低,接近或低于安慰剂,所以ARB在CHF治疗中的地位在逐渐提高。HOPE研究显示:在各类能够使左心室肥厚减轻、降低CHF发生率以及减少心血管事件的药物中,ARB治疗效果最为显著。欧洲心脏学会2005年慢性CHF诊断和治疗指南中已明确提出:ARB已经从替代ACEI用于不能耐受ACEI患者的角色变为逐渐独立。2006年美国CHF协会颁布的指南建议:常规应用ARB于ACEI不能耐受的左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ 的患者;在心肌梗死后发生的CHF(A级证据)或慢性CHF和收缩性心功能不全(B级证据)情况下可作为起始治疗药物。除了上述的指南建议,目前更新的观点是:①ACEI/ARB具有一些可以减轻电机械重塑的新作用机制,包括抗炎、抗有丝分裂、抗纤维化、对抗肾上腺素能影响、维持电解质平衡、降低钙通道活化、减轻左房及肺静脉扩张等,但尚有待于更大规模随机对照临床试验来阐述。②阻断RAAS的ACEI、ARB和醛固酮受体拮抗剂3类药物在一定条件下联合应用可以发挥更好的协同作用。已有试验结果显示,对于单用ACEI仍有症状的患者加用ARB可以发挥RAAS的双重抑制作用,减少主要终点如心血管死亡和因CHF的住院率等,并且可以改善预后。在欧洲心脏学会2005年的指南中已经明确指出:没有证据显示,在CHF或心肌梗死后合用ARB和 β -受体阻滞剂或使用ARB、ACEI和 β -受体阻滞剂会产生有害作用。随着进一步的临床试验的启动和实施,必将获得更多的证据。

4. 他汀类药物:他汀类药物治疗CHF的机制包括:①阻止神经内分泌的过度激活;②逆转心室重构;抑制心肌细胞肥大及减轻心肌间质纤维化;③抑制炎细胞因子的产生;④抗氧化作用;⑤促进新生血管形成;⑥对心肌细胞凋亡的影响:防止细胞凋亡是他汀类治疗CHF的一部分保护机制;⑦改善内皮功能。在北欧辛伐他汀生存研究中,他汀类CHF治疗组的死亡率较对照组下降。但他汀类治疗的获益是否大于其产生的不良反应仍然是关注的热点,需要获得大量的循证医学证据。

二、非药物治疗的现状与问题

CHF非药物的治疗方法代表一个新的发展方向。近10多年来开发的新

技术、新方法亦取得了长足的进步。

(一)心力衰竭的细胞疗法

采用自体细胞和生长因子修复衰竭心肌组织的治疗方法被称为“细胞心肌成形术”, Soonpar 等率先进行了尝试, 并已初步证实心肌细胞移植的可行性。有很多类型的细胞曾被用于尝试替代坏死的心肌, 如胚胎心肌细胞、骨骼肌成肌细胞、平滑肌细胞和骨髓干细胞等。通过移植的细胞可以增加细胞因子如 VEGF 的释放, 促进缺血区新生血管的形成, 改善局部的血流灌注、室壁厚度和室壁运动, 减少心室扩张及重构, 从而增强心功能。但由于伦理学的原因, 以及免疫排除反应等, 现阶段无法采用胚胎细胞包括胚胎干细胞治疗 CHF, 而采用自体细胞修复损伤的组织具有很大的优越性。目前研究较多的有骨骼肌成肌细胞和骨髓干细胞。

1. 自体的骨骼肌成肌细胞: Menasche 最近公布了第一个自体骨骼肌成肌细胞移植治疗心肌梗死后 CHF 的一期临床试验结果。对于陈旧性心肌梗死的患者, $LVEF \leq 35\%$, 经小剂量多巴酚丁胺超声心动图和正电子发射型计算机断层显像证实存在无动力、无存活的心肌梗死疤痕区, 在冠脉搭桥术中, 同时植入自体的骨骼肌成肌细胞, 术后追踪 10.9 个月后, 结果显示: 心功能改善, 射血分数增加, 63% 成肌细胞移植区节段收缩功能改善。但对术后 17.5 个月的一例非心源性死者尸检发现, 成束心肌管包埋于心肌梗死区, 没有向心肌细胞分化的迹象, 未见闰盘。由于无法与心肌细胞形成合胞体, 因此推测容易成为心律失常的病灶。报道中有 4 例发生单形性室速, 并均已植入心脏复律除颤仪, 一例已经电除颤两次。因此, 骨骼肌成肌细胞能否最终用于修复坏死的心肌尚需进行多中心的临床试验进一步证实。

2. 骨髓干细胞: 基础及临床研究均已显示, 人体骨髓造血干细胞或间质干细胞均可在形态学及功能上分化为心肌细胞, 二者具有产生与心肌细胞相似的自发搏动功能, 故可用于心肌的修复。采用自体的骨髓干细胞来源具有很多优越性: 细胞相对容易获取, 具有多种分化能力, 不需要使用免疫抑制剂, 没有伦理学顾虑等。异体心脏移植的研究证实, 骨髓干细胞可以参与心肌的再生和修复。Strauer 等首次报道了冠状动脉移植自身的单核骨髓干细胞试验: 对 10 名急性心肌梗死患者在进行经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)的同时经球囊导管注入自身的骨髓干细胞, 3 个月后显示, 与单纯 PTCA 对照组比较, 细胞治疗组的心肌梗死区面积明显缩小, 梗死区局部室壁运动明显改善, 每搏量指数增加, 左室收缩末容积变小。Perin 等研究显示: 将自身单核骨髓干细胞经导管经心内膜注射到冬眠心肌部位, 16 周后细胞治疗组 NYHA 心功能分级改善, 平板运动时间增加, 治疗区节段性收缩功能改善, $LVEF$ 从术

前 19% 上升至 24%，而且术中及术后无重大并发症。同样，Mariar 等对四名陈旧性心肌梗死患者在行冠状搭桥术的同时，直接向心肌疤痕区或低动力区注射自体单核骨髓干细胞，随访结果显示：心脏疤痕面积变小。虽然上述研究均显示了骨髓干细胞移植的良好效果，但同时该方法也面临很多挑战。2005 年 Kajstura 最新的报告显示：骨髓干细胞移植可以分化为再生心肌细胞，但不是细胞间融合。间质干细胞移植到心肌梗死区，亦无法与邻近心肌同步收缩，同样存在致心律失常的潜在危险。体外测验显示胚胎干细胞分化的心肌细胞存在自发的电活动，低 dv/dt 和动作电位时限延长，这些均构成发生心律失常的基质。诸多问题尚待更多的基础与临床研究加以确定和解决。

(二)心力衰竭的基因治疗

基因治疗就是将某种遗传物质基因导入患者体内，使其在体内表达，最终达到治疗某种疾病目的的方法。体细胞基因治疗是将正常基因导入患者体细胞，合成特异性基因产物，治疗遗传性或获得性疾病。主要有替代、修正或增补等三种基因修饰方式，其中最常用的是基因增补法，主要目的就是治疗性基因转移到细胞内，其基本方法包括体外及体内法。体外法需要在体外培养和修饰基因，再将被修饰的细胞送入体内，技术复杂，并且要求条件较高，而体内法是以载体携带外界基因，直接送入体内细胞，技术相对简单。常用的载体有：①病毒性基因载运体系（包括逆转录病毒、腺病毒、腺-相关病毒等）；②脂质体载运体系（各种正电荷脂质体）；③裸质粒 DNA 载运体系。近十余年来，心血管疾病的基因治疗基础及临床研究已经取得丰富成果。但是，基因治疗正式作为 CHF 的常规治疗方法进入临床尚有一段路要走。Milano 等最早研究报告：在鼠心肌细胞上培育具有 50~200 倍于正常数目的 β -肾上腺素能受体表达的转录基因（编码为 β_2 亚型，在正常心脏 β_2 亚型要比 β_1 亚型少），离体测验发现，转录基因鼠心率较野生型鼠快，左室压力增高、收缩性能增强，而且收缩功能的增强基于无刺激状态下，儿茶酚胺并无增强作用。研究表明在细胞膜增加 β_2 受体密度，即使无激素刺激，也可导致细胞内信号事件活化，而且信号活化事件由激动物质与受体结合所激发。这一研究发现开启了合理解释衰竭心脏发生发展机制的大门。经对慢性心力衰竭患者的心肌活检标本或人工培养心脏组织的观察，进一步发现：儿茶酚胺浓度的持续升高可使 β -肾上腺素能受体数目减少，并降低对肾上腺素能激动剂的敏感性。从而使人们认识到，CHF 受体的过度表达并无益处，并且对其能否增强衰竭心脏的功能亦难确定。因为在这种情况下，即使能够增加收缩性，其程度并不明显，有时反而增强了致心律失常的作用或加快发生心功能失代偿。上述研究使人们在深层次上对 CHF 的发生机制有了新的认识。

目前在缺血性心脏病导致的 CHF 患者中,基因治疗的一项重要措施就是血运重建,即“生物搭桥”。通过载体释放致血管生成因子,促使缺血心肌重新生成血管。研究较多的有血管内皮生成因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)等。Isner 等通过采用微小创口,经心肌直接注射或经心导管注射 VEGF 裸核 DNA,治疗 85 例严重冠脉病变又无法进行血管成形术及冠脉搭桥的患者,结果显示:患者心绞痛发作次数减少,运动耐力明显增强,心肌灌注改善。KAT 试验入选 103 名加拿大心绞痛分级(CCS)Ⅱ~Ⅲ级患者,经心导管接受腺病毒携带的 VEGF 或质粒/脂质体 VEGF,追踪 6 个月后结果显示:在冠脉再狭窄率及最小冠脉腔均无明显差异的情况下,腺病毒 VEGF 组心肌灌注明显改善,同时未发现与基因治疗相关的严重副作用。新近有报道指出,利用腺相关病毒(AAV)将突变的受磷蛋白释放到心肌细胞,可以明显改善扩张性心肌病仓鼠的心功能状态。其他有关 CHF 的基因治疗大多数处于基础试验阶段。

新的研究趋势是将基因治疗与细胞治疗结合起来,目前已经尝试应用于临床。成年细胞核通过自体细胞重组后,可以产生组织相容性的胚胎干细胞用于修复基因的异常,这些被修复的细胞可以分化成新的心肌细胞,用来进行心肌细胞的移植,为终末期心肌病的治疗提供新的可能。

随着分子生物学技术的发展,从基因组、转染组及蛋白质组水平全面研究心力衰竭的发病机制,将会发现更多基因治疗的靶目标。 β -肾上腺素能系统及内皮素系统已被列入基因治疗干预的目标,还有细胞凋亡、炎症系统和激动-收缩耦联系统等。这些创新性的研究为 CHF 的基因治疗提供光明的前景。

(三)心脏同步化治疗(CRT)

作为难治性心力衰竭的一种辅助性治疗手段,长期心脏 CRT 的关键意义近来已有报道。CRT 试用于治疗 CHF 已经十余年,几项完整的多中心研究结果均支持这项新的治疗方法的临床意义: CRT 可以有效改善药物治疗无效的 CHF 患者临床情况,改善心室传导和(或)室内传导异常患者的心功能和症状;可以减轻 QRS 增宽患者的机械不同步;可以改善左心室和二尖瓣功能,使左室充盈时间增加,二尖瓣反流减少;提高生活质量及运动耐力,并且降低住院率。但这些获益不仅取决于患者的情况,而且在于恰当的电极导线植入,尤其是对左心室激动的感应。临床荟萃分析几个 CRT 的试验显示, CHF 住院率减少 32%,全因死亡率降低 25%,对死亡率的影响在治疗 3 个月后变得明显,与最佳药物治疗组相比, CRT 组或 CRT+埋藏式心律转复除颤器(ICD)组都能够明显降低全因住院危险和全因死亡率 20%以上,而 CRT+

ICD(CRT-D)组降低全因死亡率达 36%。COMPANION 试验入选 1 520 名 NYHA 心功能Ⅲ~Ⅳ级 CHF 患者, QRS 宽度 >120 ms, 结果显示: CRT 组生活质量提高, 运动耐力增加, CHF 住院率降低, CRT-D 组死亡率显著降低。Bradley 公布的一项临床试验荟萃分析结果显示: 1 634 名 NYHA 心功能Ⅲ~Ⅳ级 CHF 患者, 伴 QRS 间期延长, 追踪 3 个月后结果显示 CRT 治疗组较对照组死亡率下降。其中 95 例 CHF 患者接受心脏同步化治疗一年后显示能够逆转心室重塑, 左心室收缩末期容积(LVESV)明显缩小, LVEF 增加, 左室肥厚减轻。但另一组来自 VENTAKCHF 的资料却显示: 以球形指数和心肌性能指数评价左室重塑, 6 个月的 CRT 治疗对左室重塑并无影响。InSync 试验结果显示: 老年患者组与其他年龄组心功能改善程度相同, 表明老年患者同样可以从 CRT 治疗中获益。目前相对一致的观点认为: ①顺序双室起搏引起的心室压同步化较双室同时起搏在改善血流动力学方面更理想; ②对 P-Q 间期正常 CHF 患者单纯左室起搏优于双室起搏; ③CRT-D 较单纯 CRT 治疗在降低死亡率方面效果更为显著。

目前 80%~90% 的患者可以无困难地完成 CRT 装置的植入, 这主要归功于近来新技术对于左心室电极导线植入方法的改进。然而 10%~20% 的患者在无任何植入过程并发症的情况下发生问题。严重的后果就是左心室导线植入不恰当, 毫无疑问就等于手术失败, 尽管可以有效感知所有心室的刺激, 但因缺乏再同步收缩而无临床症状的改善。

最佳的人径是经左侧还是右侧锁骨下静脉穿刺植入左心室电极导线现在尚无定论。右侧入径能够获得一个理想的 X 线左前斜位(LAO)观察后壁或侧壁心脏静脉的视野, 而且不存在 X 线设备与暴露手术视野之间的冲突。当植入除颤电极系统时由于其最佳植入位置应该选择在左侧胸部, 因此考虑 LAO 投照的优势则显得无关紧要。

早期 CRT 植入时, 首先要植入左心室电极导线, 因此一旦左心室导线植入失败, 则意味着无法进行常规的心室起搏, 手术即告终止。这种方法目前大多已被放弃。通过许多观察发现, 在冠状静脉窦插入导引鞘管时经常容易造成右束支损伤, 引发完全传导阻滞, 偶尔会导致长时间的心室停顿, 不得不迅速植入右心室电极进行起搏, 因此放置右心室导线的位置往往不够理想。目前左心室电极导线植入的成功率已经很高, 因此容许首先固定右心室导线, 一般放置于室间隔中段。少数情况下如果左心室导线放置失败, 则可以先植入 CRT 连接右心电极, 以后经心包入径放置左心室起搏电极。

因为这种新入径治疗手段诞生不久, 因此熟悉现已确定的与手术相关的并发症至关重要。首先, 其并发症较常规起搏器植入更为常见。为进行冠状