第一章

心力衰竭的病理生理基础研究

第一节　心力衰竭的病理生理概念

充血性心力衰竭(conges tive heart failure,CHF)的病理生理概念近年来有了重大的改变，人们认为 CHF 时神经内分泌常被过度激活,从而加剧心室重塑和促进 CHF 恶化。因而,CHF 的任何治疗措施不应仅仅纠正血液动力学紊乱，还应有干预神经内分泌的作用，从而减轻心肌损害,延缓 CHF 的进展。

CHF 不是一个独立的疾病，是各种病因心脏病的终末阶段。由于初始的心肌损害，包括心肌细胞数量的减少（节段性如心肌梗死；弥漫性如心肌炎),或心肌应力增加[收缩期和(或)舒张期心室负荷过重],引起心肌肥厚和心室扩大(心室重塑,remodeling),继以心室舒缩功能障碍，逐渐发展而成。从初始的心肌损害如何发展至终末的 CHF，是目前研究的热点。由于细胞和分子心脏病学的发展，研究和认识正在不断深入。了解 CHF 的时程和病理生理的改变是治疗成功的关键，有助于临床工作者对 CHF 的不同阶段和不同的病人采取合理的治疗措施。

第二节　心力衰竭的基础研究

现在认识到,对 CHF 病人的预后和远期存活率起关键作用的是肥厚心肌组织成分的变化。心肌对超负荷的反应可从两方面来看其

需要全本请访问 www.ertongbook.com

不良预后，一是能源饥渴易引起致命性的心律失常和心脏功能的恶化；二是不正常的生长类型使肥厚的心肌寿命缩短，即胎儿型的心肌蛋白增加。由于成熟的心肌细胞不能分裂，正常合成的速度也极慢，故在超负荷的刺激下，加速新合成的蛋白为胎儿型，老的心肌细胞破损的速度也加快。心脏骨架结缔组织异常也是决定预后的重要因素。

一、心力衰竭时肾上腺素能受体的变化

正常人心室肌以 β_1-受体为主，其次为 β_2-受体。CHF 时心肌 β_1-受体数目显著下调，β_1/β_2 比例从 80/20 改变为 60/40，β_2-受体数目不变，但功能下降。上述改变通过 G 蛋白（GS↓）－腺苷酸环化酶（活性↓）通路，使多种蛋白激酶不激活或少激活，减弱正性肌力作用。心肌 β-受体自身磷酸化去敏，CHF 时血清抗 β-受体滴度升高，均使 β-受体的数目与功能下降。β_1-受体和（Gi 抑制蛋白）的 mRNA 下降说明 CHF 过程影响到基因转译。血淋巴细胞 β-受体是 β_2-受体，能间接反映衰竭心肌 β-受体状态。据有关资料表明，扩张型心肌病动物 CHF 模型，血淋巴细胞 β-受体早期升高、后期下降，与心肌 β-受体变化一致。临床扩张型心肌病患者心功能Ⅰ、Ⅱ级者上升，Ⅲ、Ⅳ级都降低。血清抗 β-受体抗体滴度明显升高。CHF 时 α_1-受体密度不变，但调节收缩反应的能力下降。α_1-受体通过磷酸酯酶 C-二乙酰甘油-三磷酸肌醇通路发挥其正性肌力作用，通过 $SRCa^{2+}$ 释放加速，加强心肌收缩。

二、血管紧张素系统

CHF 时心肌内肾素、血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）受体、血管紧张素转换酶（ACE）活性均升高。ACEI 能有效抑制 AngⅠ向 AngⅡ的转化，已被推荐为治疗 CHF 的“一线药物”。ACEI 治疗同时还生成 Ang(1-7)，一种具有扩血管作用的多肽，协调 ACEI 的作用。近年发现和纯化了一种人心肌促胰酶（human heart chymase）是一种丝氨

酸蛋白裂解酶,具有与 ACEI 相同作用,促进 Ang Ⅰ 向 Ang Ⅱ 转化,该酶在衰竭心肌内明显升高,ACEI 对它不具抑制作用。

三、衰竭心肌能量代谢障碍

ATP(三磷酸腺苷)、CP(磷酸肌酸)以及 ATP/CP 比例下降。心肌内糖分解代谢、脂肪酸氧化过程的许多限速酶受损,线粒体 ADP/ATP 载体下降,扩张型心肌病 CHF 心肌中下降尤其明显。

四、心肌舒缩功能异常

CHF心肌 β-重链肌球蛋白(β-MHC)增加,以 α-MHC 为主的比例改变,导致收缩蛋白量和质的改变。β-MHC 的 m RNA 表达增强。CHF 时心肌 $SRCa^{2+}$ ATPase 及其 mRNA 均下降,$SRCa^{2+}$释放通道受损,Ca^{2+}转运率(从胞浆向 SR)下降,上述改变使衰竭心肌的舒缩功能发生障碍。

五、分子生物学与 DNA 的研究

分子生物学知识和 DNA 重组技术引进心血管病研究是近年的重大突破,非常有希望带来病因、诊断和治疗更新的进展。基因的核酸序列和碱基排列、缺失改变编译出异常功能的蛋白,如盐负荷异常高血压鼠 ACE 基因异常,也见于高危心肌梗死病人中。家族性肥厚型心肌病患者,染色体上基因排列异常,使心肌 β-MHC 大量增加,致收缩蛋白异常。心肌肥厚时,癌基因表达增强。有关资料证明,扩张型心肌病患者和老年人线粒体 DNA 减少,是线粒体内氧化还原反应酶障碍的分子生物学基础。晚近研究发现一种肌酸激酶(CD)B 基因的结合蛋白,分子量 150KD,在扩张型和肥厚型心肌病 CHF 动物中明显减低,这是一种影响 CKB 基因从 DNA 向 RNA 转录的重要因子。扩张型 心肌病患者心肌中检出柯萨奇病毒的 RNA 是诊断上的重要进步。Simons 等动物实验反义 C-myb(癌基因的一种)可以抑制平滑肌细胞增殖,是基因治疗心脏病的重大研究进展。

第三节　循环内分泌和心脏组织自分泌、旁分泌的激活

大量研究结果显示，CHF 时循环内分泌［包括交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素系统(RAS)和加压素］的激活，可加速 CHF 的恶化。内源性心房肽虽亦有激活，但不足以抵消 SNS 和 RAS 的作用。近年来的研究更进一步表明了组织局部的自分泌（autocrine）和旁分泌(paracrine)在 CHF 发展中的重要作用。

在 CHF 的病理生理及发展过程中，有神经内分泌机制的参与，除循环因子外，这些因子可导致血管及心脏发生重构(remodeling)、全身性血管活性及水盐平衡的早期代偿及后期失代偿改变。左室功能早期障碍的特点之一是血循环中血管扩张-钠利尿-抗有丝分裂因子(vasodilator-natriuretic-antimitogenic factors)的激活。这些调控系统有利于 CHF 维持在无症状期，随着病情加重，血管收缩-抗钠利尿-致有丝分裂因子(vasoconstrictive-antinatriuretic-mitogenic factors)的大量生成逐渐占压倒优势，致使 CHF 出现明显症状(表 1.1)。

表 1.1　自分泌及旁分泌因子

血管扩张-钠利尿-抗有丝分裂因子	血管收缩-抗钠水-致有丝分裂因子
神经内分泌因子	肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)
心钠素(ANP)	交感神经系统(SNS)
脑钠素(BNP)	精氨酸血管加压素(VAP)
C 钠素(C-NP)	内皮素(ET)
局部(自分泌及旁分泌)因子内皮舒张因子／一氧化氮(EDRF/NO)	血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)
前列环素(PGI_2)	细胞因子(Cytokines)
前列腺素 E_2(PGE_2)	

一、钠利尿肽／利尿因子

自1956 年 Kisch 发现心房肌细胞中有许多特殊颗粒(ASG)以来，特别是近年来，钠利尿肽研究取得重大进展。

(1)继心钠素(ANP)之后，又发现了脑钠素(BNP)及 C-钠素(C-NP)。ANP 主要由心房肌细胞分泌产生的一种循环激素，具有强大的利尿、利钠、舒张血管和降低血压作用，抑制 RAAS，调节交感神经系统，使动脉血管扩张，增强毛细血管通透性，抑制血管平滑肌增生等。在左室功能不良时的 ANP、信使核糖核酸不仅心房表达增加，而且心室也表达，从而使心肌释放 ANP 增多，血循环中浓度迅速增高。慢性 CHF 时，仍维持在高浓度状态，心室生成的 ANP 对衰竭心室肌可能产生局部负性肌力及生长抑制作用。 BNP 亦贮存于心房肌细胞中，但其氨基酸序列不同。正常情况下，血循环中 BNP 的浓度比 ANP 低得多，但在严重 CHF 时，其血浓度却超过 ANP。C-NP 并非来源于心肌，而是内皮细胞所分泌。 C-NP 是一种作用强大的血管活性肽，通过扩张周围血管而降低动脉血压，还可抑制内皮素，但无钠利尿作用，亦不抑制 RAAS。

(2)Palmer 等用生物化学分析法取得了三种钠利尿肽受体的结果。在分子克隆中检出这三种不同的钠利尿肽受体，其中 ANPR-A 及 ANPR-B 是鸟苷酸环化酶受体族的成员，均为单个跨膜蛋白质，其细胞外片段相同。这两种受体的终末细胞内片段是鸟苷酸环化酶的催化片段。ANP 及 BNP 结合于 A 受体，而 C-NP 则结合于 B 受体，这种结合导致鸟苷酸(C-GMP)的激活。ANPR-A 受体高度表达于内皮细胞及肾，而 ANPR-B 受体则高度表达于血管平滑肌。 ANPR-C 的细胞外片段与前两种受体相同，但没有鸟苷酸环化酶相关的任何细胞内片段。ANPR-C 为一清除受体，可将钠利尿肽清除出血循环。

(3)Ogawa 等研究证明，血浆中 ANP 浓度随心脏容量负荷而增减，随心功能改善而变化，在治疗 CHF 的新途径中。ANP 具有血管

需要全本请访问 www.ertongbook.com

扩张、钠利尿及抗有丝分裂作用，对 CHF 患者是一种有益的代偿反应，如能设法增强其生物活性，可能对 CHF 有潜在的治疗作用。钠利尿肽通过位于内皮细胞、血管平滑肌细胞及肾的清除受体（clearance receptor）被清除出血循环。这种受体介导的清除作用是通过一种细胞外酶（ectoenzyme）- 中性内肽酶（neutral endopeptidas，NEP）使钠利尿肽降解而实现的。动物实验已证实抑制清除受体可激发 ANP 浓度的增高。临床试验也表明，抑制 NEP 能增强 ANP 的升高作用，可以作为治疗 CHF 的一种有效新疗法。抑制 NEP 可立即使血浆 ANP 水平增高，PRA、VAP 及醛固酮降低，钠排泄增加 6 倍，尿量与 C-GMP 增加相平行，右房及肺毛细血管楔压下降，心脏指数升高。这种独特的新疗法在增强 ANP 的生物活性上起重要作用，可产生有益的血液动力学及内分泌效应，从而可能延缓无症状性心室功能障碍向明显的不可逆性心室功能障碍发展。

二、内皮舒张因子 /一氧化氮

近年来研究表明，内皮舒张因子（EDRF）是由血管内皮细胞生成并释放，Palmer 等用生物化学分析法证实 EDRF 就是一氧化氮（NO）。EDRF/NO 是一种重要的血管扩张物质，应用 NO 合成酶（NOS）抑制剂 L-NMMA 使 NO 的生成受到抑制，可导致全身血管阻力显著增高。CHF 的明显特征是周围血管显著收缩，此时内皮依赖性血管扩张作用是否受到了损害？有人观察局部血管对动脉内注射不同浓度的乙酰胆碱（ACH，一种内皮依赖性血管扩张物质）以及硝酸甘油（NG，一种直接血管扩张剂）的反应，临床应用无效；在应用 NG 后，正常人出现血管扩张，而 CHF 患者血管扩张作用则减弱。从而表明，CHF 患者的内皮细胞功能及血管平滑肌反应性均受到了损害。对 ACH 的反应受损，系通过蕈毒碱受体的改变以及 NO 合成或释放异常，或两者兼有所引起。对 NG 的反应受损，则可能系 C-GMP 机制异常所致，因而导致 CHF 时周围血管阻力的增高。

三、内皮素

内皮素(Endothelin,ET)为-21 氨基酸的肽，是迄今已知体内作用最强大的血管收缩物质,伴有正性肌力作用,和 AngⅡ相似,ET 具有生长刺激及致有丝分裂作用，而可导致血管及心脏的重构。 ET 还可刺激肾素及醛固酮的释放，在 CHF 时可增强血管紧张素样反应。

试验研究表明,CHF 患者血浆 ET 浓度是增高的,且其浓度与 CHF严重程度之间存在着相关关系，提示 ET 在慢性 CHF 的适应性反应中起一定作用。给动物输注 NOS抑制剂,NO 的抑制可显著增强 ET 的血管收缩反应，表明在调节血管张力中，内皮舒张因子与收缩因子之间存在着动态平衡。 ET 的分解代谢对 CHF 时的调节机制也起着潜在作用，给大鼠应用 NEP 抑制剂,可使 ET 在肾脏内的失活过程发生改变,表明 NEP在调节血循环中 ET 的浓度变化也有重要影响。

四、血管紧张素Ⅱ

血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)全身及局部许多器官均可生成,如血管内皮、心、肺、肾等。AngⅡ是体内仅次于 ET 的作用强大的血管收缩物质,它可激活 SNS ,刺激 NE 的释放,导致心肌肥厚,伴两侧心室舒张功能障碍及收缩作用的损害。CHF 时,AngⅡ 对血浆升高的 ANP 的有益效应的拮抗作用也十分显著。

五、细胞 因子

细胞因子(cytokines)系免疫细胞的产物,最近报道与 CHF 的发展有关。细胞因子如白介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子(TNE)以及干扰素-γ，均可直接通过其负性肌力作用及间接通过其对内皮细胞功能的作用影响心肌功能。

第四节　心肌细胞数量和细胞质的变化

正常情况下，具有缩血管作用、正性肌力作用以及促生长(progrowth)作用的自分泌和旁分泌具有扩血管作用、负性肌力作用,以及抑制生长(antigrowth)作用的自分泌和旁分泌在心脏、血管系统是处於平衡的状态。事实上，大多数缩血管剂同时具有正性肌力和促生长作用,例如 ANGT 和 ET等 同样,多数扩血管剂亦同时具有负性肌力和抑制生长作用，如 EDRF、ANF 和前列环素。这些具有相对作用的内分泌一旦失衡时，例如在 CHF 时,RAS 和 SNS 激活,短期作用表现为血管张力和心肌收缩力的改变,即血管收缩和正性肌力作用 长期激活则导致心脏结构的改变,即心肌肥厚,继以心室扩大,最终加速心肌衰竭。

CHF 是从适应发展到适应不良，以进行性加重，心肌细胞数量的减少,肥厚心肌耗能的肌纤维数量增加,而产生能量的线粒体数量减少,此外,心肌细胞的生化异常,导致能量的生成障碍,因而使肥厚心肌处于能量饥饿状态，心肌细胞的数量持续性减少，从而使 CHF 进行性恶化。

心脏组织自分泌、旁分泌的激活,心肌能量耗竭致心肌细胞数量减少,心肌细胞组成的质的变化致心肌细胞寿命缩短,心肌细胞质的变化(组成和功能)。肥厚心肌收缩蛋白的基因表达异常,类似于胎儿型，从而缩短肥厚心肌细胞的寿命。由于成人心肌细胞不能分裂,正常时蛋白合成的速度很慢,当心脏处于超负荷状态时,很多新合成的蛋白转为胎儿型同功蛋白,这样就加速蛋白合成的速度。然而,此种胎儿型同功蛋白,使心肌细胞易于衰竭,因而在 CHF 恶化的过程中亦参与作用。此外,心脏支架-细胞外基质的异常很重要。

一、血液动力学异常

CHF 病人血液动力学异常是产生临床“充血”症状的病理生理

基础。左室功能障碍引起心排血量（CO）降低和左室舒张末期压（LVEDP)增高,前者导致组织器官血液灌注不足,后者引起肺微血管楔嵌压（PCWP）的升高，当 PCWP > 18mmHg（1mmHg = 133.32Pa)时，即出现肺循环瘀血症；当右室舒张末期压和右房压升高致中心静脉压> 12mmHg 时，即出现体循环瘀血症。随着心输出量的减少，激活了各种神经内分泌的调节机制，使外周循环阻力增加,外周血液重新分配,肾和骨骼肌血流减少,导致终末器官(end organ)的异常。因此,CHF 的血液动力学的特点是，中心泵功能减退（CO↓、LVEDP↑),外周循环阻力增加和终末器官异常,以及肺循环和体循环瘀血症，然而，血液动力学异常仅仅是 CHF 的结果。纠正血液动力学异常，不能改变 CHF 的预后。因而，现代 CHF 的治疗,不应仅仅着眼于器官功能异常(心泵功能减退),应研究神经内分泌的激活，心肌能量消耗，促生长或抑制生长的作用等。从器官、细胞、分子三个水平来考虑。

二、心室重塑

初始的心肌损伤，使心肌肥厚，继以心室腔扩大，这就是心室重塑的过程。心室重塑包括所有心脏成分，心肌细胞肥厚，细胞外基质-胶原网的量和组成的变化以及微血管密度的增加。原发性心肌损害和心脏负荷过重引起的室壁应力增加，可能是心室重塑的始动机制,而各种促生长因子起了重要作用,其中 AngⅡ可能是一系列生化反应的核心。心肌肥厚的实验研究表明，最先有 ACE、mRNA 的增加,使组织 AngⅡ生成增加，后者通过三磷酸肌醇(IP3)和二酯酰甘油(DAG)途径激活蛋白激酶 C,使转录因子蛋白磷酸化,这些激活的转录因子蛋白与 DNA 相互作用，最后导致新的收缩蛋白、生长因子和生长因子受体等合成增加而使心肌肥厚。另外，心脏负荷增加时,肌膜牵拉的机械信号,使膜离子通道的钠、钙内流增加,在内流的 Ca^{2+} 与 IP3介导的内质网释放 Ca^{2+} 的作用下,蛋白激酶 C得以使转录因子蛋白磷酸化。β-肾上素能受体的激活,使细胞内 cAMP 增加，

通过蛋白激酶 A 亦可激活转录因子蛋白而参与心肌肥厚的过程。在初始的心肌损伤作用下，胶原酶被激活，使胶原网支架遭到破坏，导致成纤维细胞合成新的胶原以加强支架。从心肌肥厚如何发展心室扩大,其中的机制还不完全明了,心肌纤维的拉长,胶原网支架的破坏所引起的心肌细胞滑行都可能参与了心室扩大的过程。肥厚心肌的收缩速度下降,收缩时间延长,松弛延缓,但心肌纤维缩短能力和心室排空能力并不减弱,因此,如果心肌有出现了肥厚而足以克服室壁应力时,心室功能仍得以维持,即为 CHF 的适应性阶段,当心肌肥厚不足以克服室壁应力时,即进入适应不良阶段,左室进行性扩大伴功能减退，最终发展至不可逆性心肌损害的终末阶段。

心室重塑是引起进行性和死亡的主导原因。随着对心室重塑分子机制的深入研究,有可能发展高度特异的治疗,如二酯酰甘油的修饰剂和蛋白激酶 C 的抑制剂等,在精确的分子靶水平抑制生长,从而彻底改变 CHF 的进程。

三、心力衰竭的临床类型

1.CHF 按起病发展的速度可分为急性和慢性 CHF。

2. 根据 CHF 发生的部位可分为左心、右心和全心衰竭的特征是肺循环瘀血，右心衰竭以体循环瘀血为主要表现。

3. 收缩性或舒张性 CHF,因心脏收缩功能障碍致收缩期排空能力减弱而引起的 CHF为收缩性 CHF。

临床特点是心脏扩大、收缩末期容积增大和射血分数降低。舒张性 CHF 是由于舒张期心室主动松弛的能力受损和心室的僵硬度增加以致心室在舒张期的充盈受损,心排血量降低,左室舒张末期压升高而发生 CHF,其特点是心肌肥厚、心腔大小正常、EF 正常和左室舒张期充盈减少。收缩性 CHF 是临床最常见的一种形式,舒张性 CHF 常与收缩功能障碍同时出现，亦可单独存在。也有人将 CHF 分为三个阶段:①无症状性 CHF; ②充血性 CHF; ③难治性 CHF。如何避免无症状性 CHF 发展到充血性 CHF 是防治的重点,亦是研

究的方向。

慢性 CHF 患者心功能的判定传统应用美国纽约心脏学会（NYHA)分级法。1994 年美国心脏病协会标准委员会作了修订，除原有的Ⅰ～Ⅳ级心功能外，又增加了客观评定一项，即根据各项实验室检查分成 A、B、C、D 四级。鉴于我国情况，目前仍采用心功能四级法。然而必须认识到此种分级主观性强，仅仅反映血液动力学的症状变化，仅适用于收缩性 CHF 和左心衰竭，而不适用于单纯性舒张性 CHF 和右心衰竭。超声心动图、核素心血管造影的 EF 值可辅助应用。运动峰耗氧量能客观地反映心脏储备功能，又可定量分级，有条件单位可以采用。 Killip 分级法则仅适用于急性心肌梗死合并 CHF。

CHF 疗效的评定不仅根据临床症状的缓解，尚应从改善运动耐量和提高生活质量，以及降低死亡率等方面综合评定。

治疗措施不应仅仅纠正血液动力学紊乱，还应有干预神经内分泌的作用,从而减轻心肌损害,延缓 CHF 的进展。在 CHF 的治疗中，药物的神经内分泌和生化效应较血液动力学作用更为重要。

目前治疗 CHF 常用的药物有三大类 正性肌力药、利尿剂和血管扩张剂,没有一类药物单独应用能长期维持疗效,因而仍以联合应用为佳。

四、心力衰竭的治疗注意点

1. 降低负荷的血液动力学效应和降低病死率的效应不相一致，因而对以血液动力学参数作为试验终点提出了质疑。

2. 降压明显的血管扩张剂，死亡率不降低甚或增高，如哌唑嗪和 flolan,很可能与神经内分泌的激活有关,如 flolan 组心率较快。

3. 循环内分泌和组织内分泌的不一致性。例如前列腺素作为组织的自分泌和旁分泌,具有抑制生长作用,理应对 CHF 有利,然而全身应用时,过度的扩血管作用,反增加死亡率。

4. Ca^{2+} 拮抗剂对 CHF 有恶化作用，并认为与外周血管扩张激

需要全本请访问 www.ertongbook.com

活神经内分泌有关。第三代 Ca^{2+} 拮抗剂 amlodipine 和 felodipine 可降低交感神经活性，目前正在进行 CHF 治疗试验（PRAISE 和 VHeFTⅢ）。

5. ACEI 为何优于其他的血管扩张剂，最主要的是具有抑制神经内分泌的作用，而 AngⅡ仍是心室重塑的最重要的生长因子。动物实验研究表明，ACEI 可防止心室重塑，肼苯哒嗪则无此作用。α_1-受体阻滞剂 terazosin 初期能阻止心室肥厚，但后期则导致心腔扩大和心室功能障碍。Packer 提出了神经内分泌的假说，认为神经内分泌的激活在 CHF 恶化中起主导作用，并强调了神经内分泌拮抗剂在 CHF 中的应用。很多学者认为 ACEI 应作为 CHF 的基础治疗。有证据表明，在无症状 CHF 阶段（系指已有左室功能，LVEF 降至 50% 以下，而尚无临床 CHF 症状的这一阶段，NYHA Ⅰ级亦属此范围），已有神经内分泌的激活。此类病人可持续数月至数年无症状，但随时有发展成重症 CHF 的危险，应予充分重视。ACEI 可减缓此类病人心室重塑的过程（SAVE 试验和 SOLVD 一分支试验），因而建议在心肌梗死后和返流性瓣膜疾病患者，在无症状 CHF 阶段，就可早期应用 ACEI。亦有认为 ACEI 和 Ca^{2+} 拮抗剂联合应用，可抵消后者对神经内分泌的激活作用，可能更为有益，PRAISE 试验正在观察中。AngⅡ拮抗剂，没有目前 ACEI 的一些副作用，是极有前途的药物。硝酸盐制剂由于它的耐药性在 CHF 治疗中的地位尚不肯定，然而，它是外源性 NO，可保护内皮功能，还有通过 Gi 蛋白介导的抑制生长的作用，值得进一步探索。

（葛德元）

第二章

心力衰竭治疗的病理生理基础

CHF 的患病率高，死亡率高，回顾并展望其治疗是有益的。

在本世纪 60 年代以前 CHF 经典的治疗方法是使用强心剂和利尿剂，进入 70 年代，在两个方面取得进展。其一是，由于对 CHF 血液动力学的深入研究，提出了降低心脏前、后负荷的治疗（即扩血管治疗）。在此基础上 80 年代提出 ACEI 的治疗。另一个方面是有鉴于洋地黄类制剂的安全性较低，药学界转向寻求非糖甙类强心药物。70 年代以来发现和试用较广的有拟交感神经介质药物及磷酸酶二酯抑制剂。近年来新的 α 和 β-受体阻滞剂应用于治疗，经过临床实践取得了大量资料。

心脏瓣膜病、先天性心脏病、心律失常和冠心病的外科治疗取得很大进展，但如(图 2.1)，泵衰竭还有其他许多原因。有些属心外原因，如血容易减少，体循环或肺循环高血压、缩窄性心包炎或心包填塞，而有些属心脏本身疾病(如心肌梗死、心肌病)。一般说来，临床上那些以心肌病变（心肌纤维化或心肌病）为主引起的慢性 CHF，是长期药物治疗的主要对象。心肌损伤一般是不可逆的，内科治疗的目的是改善受到不同程度损伤的心脏泵功能。循环系统包括阻力血管(动脉)、容量血管(小静脉)和心脏，这三部分通过反射机制相互联系，功能上相互依赖(图 2.2)。这是理解用药物控制循环系统阻力和容量血管的张力之所以能改善衰竭心脏功能的生理基础。

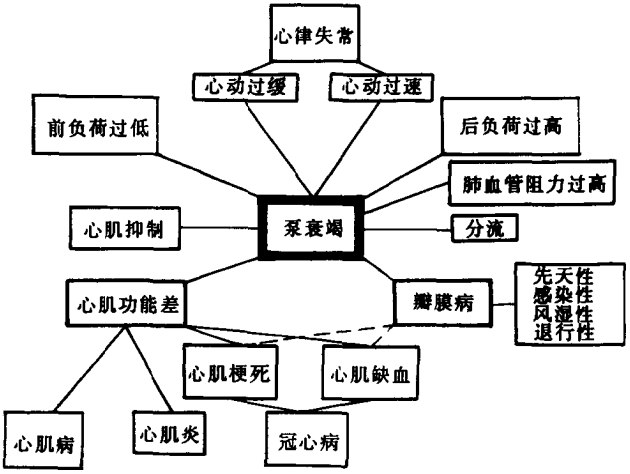


图 2.1 CHF的原因

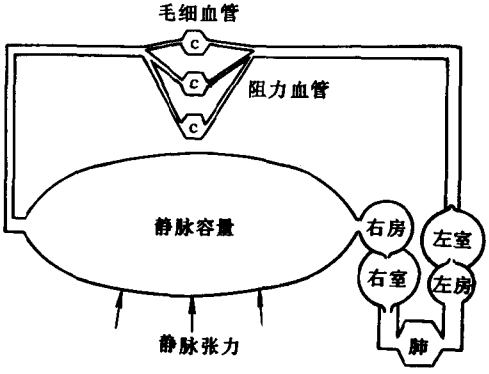


图 2.2 静脉张力在决定前负荷的重要性

第一节　生理与病理生理

无论在正常或 CHF 的情况下，心输出量主要受下列五个因素的影响：

(1) 心率；

(2) 心肌收缩性；

(3)心肌氧的供／需比值；

(4) 前负荷；

(5) 后负荷。

一、心 率

心率受交感和副交感神经张力控制,前者能使心率加快,后者能使心率减慢，也受循环血液中儿茶酚胺的正性变时性影响。对于正常人,单纯心率增加(例如心房起搏),以心排血量增加很少。这是因为心动过速时,心室舒张充盈期缩短,前负荷减轻,每搏量下降。在 CHF 时,尽管充盈压(前负荷)变化很大,对心排血量的影响却相当小,此时心排血量很大程度上取决于心率。在正常和 CHF 两种情况下，心动过速对心肌氧供需平衡均有不良影响。

二、心肌收缩性

心肌收缩性定义为不依赖于心率（Bowditch 效应或称阶梯效应)、前负荷(Frank-Starling 效应)和后负荷((Anrep 效应)变化的可变的心肌收缩性。尽管心肌的收缩性怎样测量，甚至能否测量尚未取得一致意见,但多数学者认为,对于完整的个体,交感神经张力增加,循环血液中儿茶酚胺浓度升高和强心甙能使心肌收缩性增强 而刺激迷走神经、应用 β-肾上腺素能受体阻滞剂能使心肌收缩性减弱。值得注意的是,心肌收缩性增加的同时心肌需氧量增加,这对于冠心病患者极为重要。

三、心肌氧供/需比值

心内膜下心肌最易受到缺血性损伤。心壁组织的压力梯度是接近左室腔的深层肌肉压力最大，这意味着心内膜下的心肌只有在舒张期心肌内压力低于冠状动脉灌注压时才有血液灌注。由于休息和运动时，流经每克心肌的血流量大致相同，深层心肌血流阻力必须低于浅表心肌，心内膜下心肌舒张期接受的血液才能和整个心动周期中浅表心肌接受的血液一样多。在心肌需氧量大于冠状动脉血流所能携带的氧量时，心内膜下的血管最先发生最大程度的舒张，由于缺乏进一步的代偿机制，供氧和需氧进一步失调，就会引起心内膜下缺血。实验动物心内膜下和心外膜下每克心肌血流量的比值，可以根据舒张压／时间指数(DPTI，即冠状动脉舒张压与左室舒张压之间的面积)与收缩压／时间指数(SPTI，即左室收缩压曲线下的面积)的比值来估计。

如果 DPTI/SPTI 比值小于 0.4，心内膜下将灌注不足。当血管最大舒张时，DPTI 反映血流量，DPTI 与动脉血氧含量的乘积即反映供氧量。由于舒张期深层肌肉内压力可为 20～30mmHg，用 DPTI 可能会过高地估计冠状动脉床两端的实际平均压降低。根据心肌张力上升的最大速度估计心肌需氧量最为合适，但一般难以常规测定。虽然用左室收缩压峰值估计心肌需氧量不太科学，却优于 SPTI，这两种方法都没有考虑室壁张力（由于没有测左室容量和内径）和收缩性的变化。DPTI/SPTI 比值大于 0.4 时，如果在最大舒张状态下冠状动脉血管阻力仍高，仍会导致心内膜下心肌缺血。心肌水肿、肥厚、冠心病和血液粘度增加均加大冠状动脉血管阻力。因此，从冠状动脉正常的动物身上得到的结果用于人时必须格外小心。对于正常心脏，保证心内膜下足够灌注所要求的供氧／耗氧最小比值($CaO_2 \times DPTI/SPTI$)大约为 8；对于有病变的心脏(如冠心病、心肌肥厚、心肌水肿、过度的正性肌力驱动或急性心室扩张)，此比值至少应为 16。这种方法有一定的预测价值。

四、前负荷

前负荷定义为舒张末期心肌纤维的长度。对于完整的心脏，前负荷等同于舒张末期心室的容量。前负荷取决于心室顺应性和心室舒张末压的相互作用。有证据表明，心肌纤维化和心肌缺血时，心室顺应性降低，欲达到相同的容积就需要较高的压力。心室舒张末压主要受循环血量和静脉张力的影响。 CHF 时由于交感神经兴奋性增加，双臂和内脏血管床的静脉张力增加，并使水、钠潴留，如(图 2.3)示。体液潴留和静脉张力升高共同使前负荷增加，以使心排血量维持在一定水平，但却导致呼吸困难、水肿。用充盈压(舒张末压)与左、右心室排血量(每搏量、每搏指数或心指数)的关系曲线，可以把前负荷对心功能的影响很好地表达出来。充盈压与心排血量之间的关系可以有四种情况：

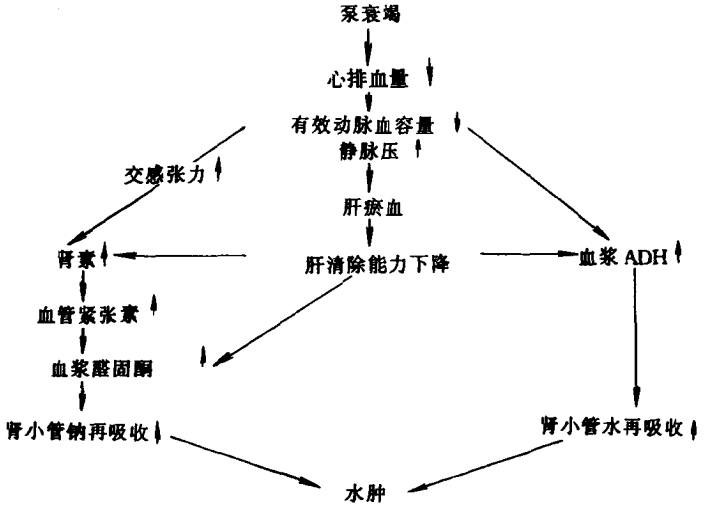


图 2.3　CHF 时水钠潴留的机制

1. 正常(图 2.4(a))　正常右心房压力(右室充盈压)为 1mmHg

需要全本请访问 www.ertongbook.com