

# 正常收縮功能心臟衰竭之研究現況與臨床處理原則

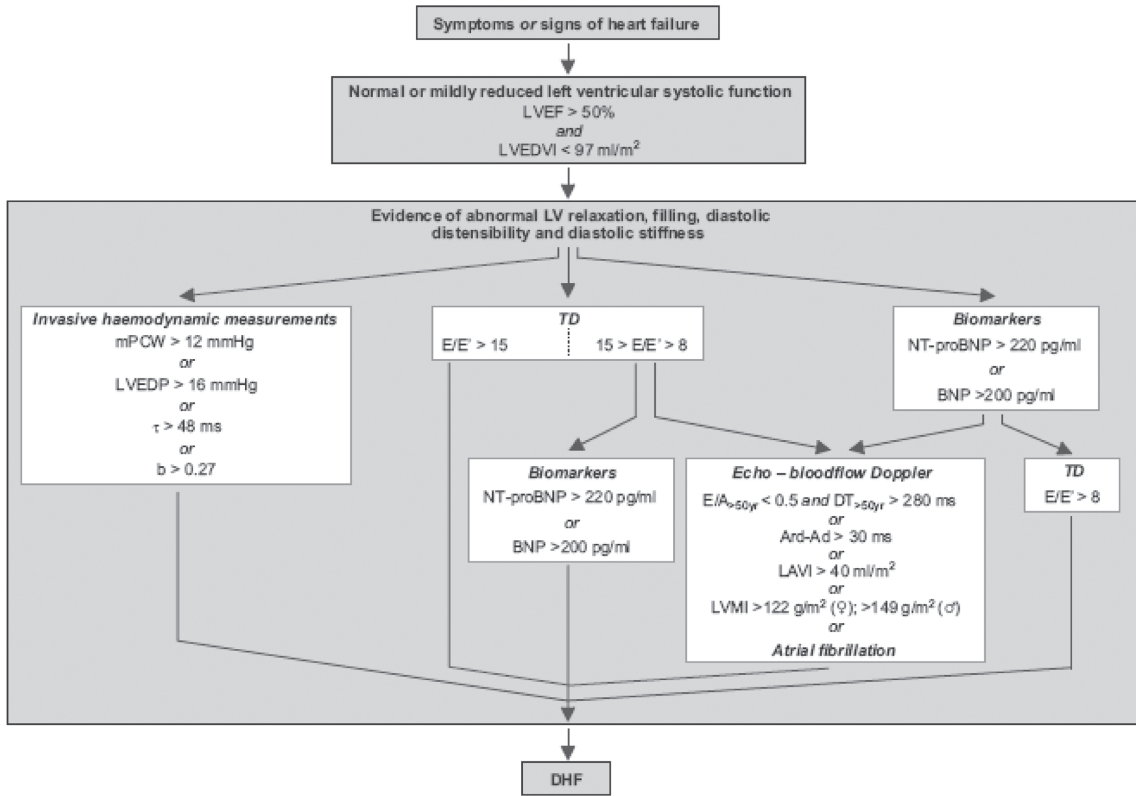
(台大醫院雲林分院心臟內科) 吳卓鏜 / 王宗道 醫師

## 前言

舒張性心臟衰竭的診斷基本上包含了 1. 正常或輕度異常的左心室收縮功能，2. 臨床上心臟衰竭的表現或症狀，3. 左心室舒張功能不良的證據。由於左心室舒張功能不良也可能因為老化，或者收縮性心臟衰竭而出現，所以舒張性心臟衰竭目前常常也稱為正常收縮功能之心臟衰竭 (Heart failure with normal ejection fraction, HFNEF)，過去稱之為舒張性心臟衰竭 (Diastolic heart failure, DHF)。目前已有研究指出，隨著人口逐漸老化，目前約有接近百分之五十的心臟衰竭患者皆屬於“相對”正常收縮功能 (relatively preserved systolic left ventricular function) 之心臟衰竭，而且此類病患跟收縮性心臟衰竭相比並不會有較佳的預後。近年來，由於新藥物的開發，使得收縮性心臟衰竭的預後有了明顯的改善，但是因為針對正常收縮功能之心臟衰竭的藥物發展上並沒有顯著的突破，所以預後在近年來也沒有顯著的改善，接下來本文將會針對正常收縮功能之心臟衰竭診斷上以及治療的現狀做一概略介紹<sup>1</sup>。

## 診斷依據

過去認定的心臟衰竭通常以左心室收縮功能減退 (LVEF < 40%) 為標準，但 HFNEF 的病患也因此使得診斷上常有疑慮。如果 HFNEF 來到急診室，可能會出現肺羅音，頸動脈怒張，下肢水腫等急性心臟衰竭的症狀，但是如果在門診時，並不一定有上述的表現。如果僅只是依照病患的症狀以及正常的左心室功能，很可能會出現偽陽性診斷的情形。比如在有名的 CHARM-Preserved Trial 中<sup>2</sup>，診斷的依據是臨床症狀 NYHA class II-IV，加上「心因性」住院及正常心臟收縮功能的病患。但事後以超音波來衡量上述的病患，發現僅有一半的病患具有舒張性功能不良，因此客觀的發現如左心房擴大，血液中的 BNP level 上升，也被視為確診所必要。最近在 2007 年歐洲心臟學會指引中對 HFNEF 的診斷定義做了新的調整<sup>3</sup>，在診斷 HFNEF 上整合了 LVEF，LV end-diastolic volume (LVEDV)，左心室舒張功能指標，左心室肥厚，左心房大小，以及血中的 natriuretic peptides 等，而訂立出新的診斷流程圖 (如圖一)，大體上需符合以下的三個標準。



圖一、診斷舒張性心衰竭的流程圖。LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; mPCW, mean pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure;  $\tau$ , time constant of left ventricular relaxation; b, constant of left ventricular chamber stiffness; TD, tissue Doppler; E, early mitral valve flow velocity; E', early TD lengthening velocity; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; E/A, ratio of early (E) to late (A) mitral valve flow velocity; DT, deceleration time; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrial volume index, Ard, duration of reverse pulmonary vein atrial systole flow; Ad, duration of mitral valve atrial wave flow.

節錄自 Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. Heart 2010;96:1147-53.

### 1. 鬱血性心衰竭的症狀以及臨床表現

在臨床上 HFNEF 的病患常常有喘的症狀，但是理學檢查卻沒有發現體內水份堆積的證據，因此仔細觀察，病患一旦出現心衰

竭的症狀，也可以作為診斷的標準。客觀的依據包括運動功能減退，最大耗養量 ( $VO_{2max} < 14ml/kg/min$ ) 減少，或者一般的六分鐘行走測驗退化 ( $< 300$  公尺)。

## 2. 正常左心室收縮功能

左心室的射出分率 (LVEF) 大於 50% 或者左心室舒張末期容積指數 (LVEDV index < 97 ml/m<sup>2</sup>) 被視為正常左心室功能的臨界指標。測量 LVEDV 常常會過度計算，所以需要依照美國超音波或者歐洲超音波學會的準則小心測量。另外在測量 LVEF 上，並不需要在診斷心衰竭的 72 小時內做測量，在 HFNEF 的病患，LVEF 以及左心室的大小，大體上不會因為急性症狀而有所改變。

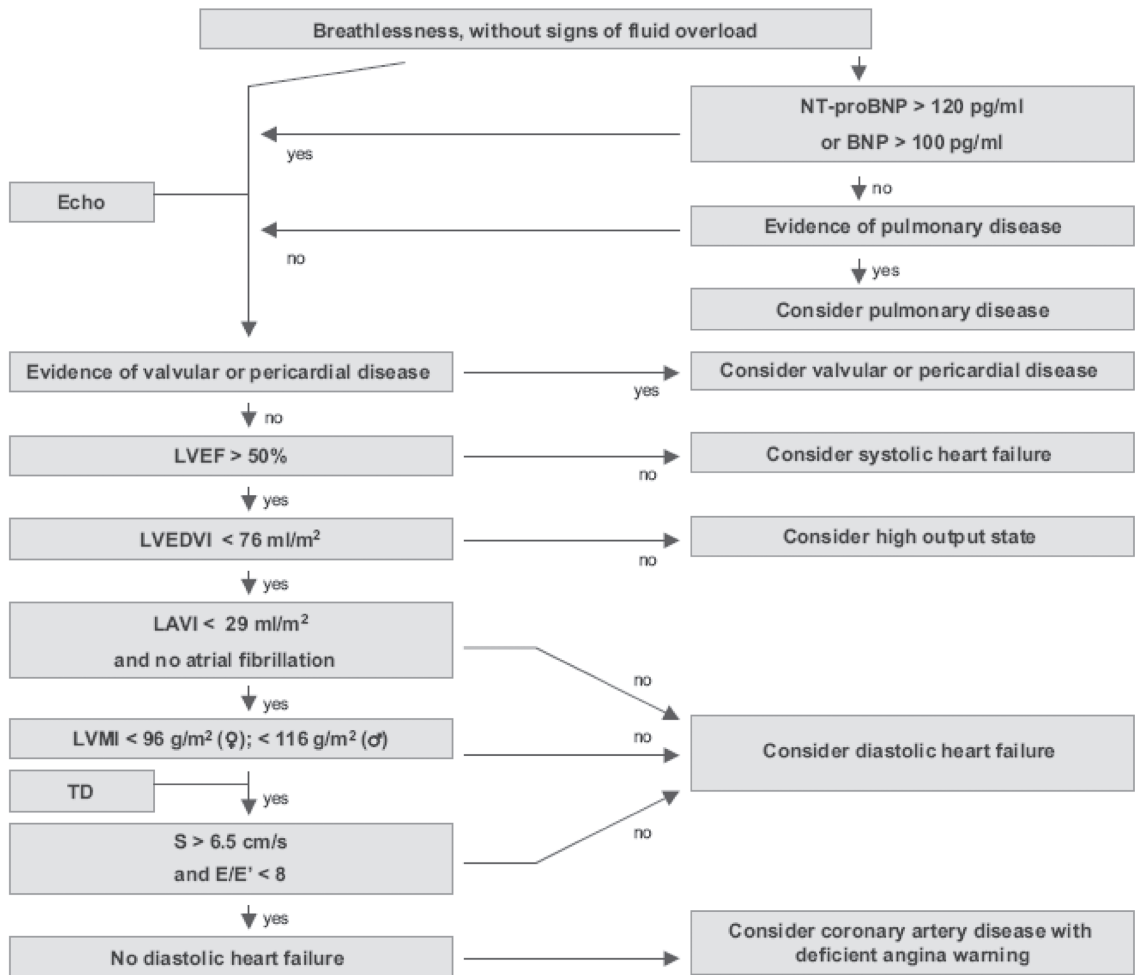
## 3. 左心室舒張功能不良的客觀證據

侵入性的檢查包括測量肺部微血管的 wedge pressure (mPCW > 12 mmHg)，左心室末舒張壓 (LVEDP > 16 mmHg)，左心室舒張的時間常數 ( $\tau$  > 48ms)，左心室硬化係數 ( $b > 0.27$ ) 等。非侵入性的檢查，目前首推心肌的組織都卜勒 (tissue doppler,  $E'/E' > 15$ ) ( $E$  = early mitral valve flow velocity;  $E'$  = tissue Doppler early diastolic lengthening velocity)，如果  $E'/E'$  在 8~15 之間時，需要加上其他超音波的客觀標準如下：1. 二尖瓣血流都卜勒 (病患 50 歲以上， $E/A$  比值 < 0.5， $\text{deceleration time} > 280 \text{ ms}$ ) 或肺靜脈血流 ( $\text{Ard-Ad} > 30 \text{ ms}$ ) ( $\text{Ard}$ : duration of atrial reverse pulmonary vein flow velocity;  $\text{Ad}$ : duration of atrial mitral valve flow velocity)。2. 以超音波量測左心房體積係數上升 ( $\text{LAVI} > 40 \text{ ml/m}^2$ ) 或左心室質量係數 ( $\text{LVMI}$ : 女性大於 122 g/m<sup>2</sup>; 男性 > 149 g/m<sup>2</sup>)。3. 心電圖顯示為心房震

顫。4. 血清中 brain natriuretic peptide (BNP) 或 N-terminal-proBNP (NT-proBNP) 上升。如果採用 BNP 或者 NT-proBNP 上升的要件來診斷 HFNEF 時，仍需要加上超音波之客觀診斷 (如圖一)，以不同的超音波要件來診斷 HFNEF 可以以非侵入的方式將左心室的舒張，硬化程度，以及灌注壓力做全方面的評估。除此之外，由於 HFNEF 的診斷偽陽性較高，所以新的 guideline 也提供了排除 HFNEF 的流程圖 (圖二)，如果病患僅只是呼吸困難，但是血液中的 BNP < 100 pg/ml 或 NT-proBNP < 120 pg/ml，心衰竭的診斷，便因為 BNP 具有高度的陰性預測值而可以排除。另外如果病患的心臟收縮功能正常， $\text{LVED volume index} < 76 \text{ ml/m}^2$ ，病患並沒有心房震顫，沒有左心房擴大 ( $\text{LAVI} < 29 \text{ ml/m}^2$ )，沒有左心室肥大 ( $\text{LVMI}$ : female < 96 g/m<sup>2</sup>; male < 116 g/m<sup>2</sup>)，同時 tissue Doppler shortening velocity > 6.5 cm/s 且  $E'/E' > 8$ ，基本上 HFNEF 的診斷便可以排除 (如圖二)。

## 治療原則

過去 20 年當中，收縮性心衰竭的預後因為使用藥物的關係而有了長足的進展。但是舒張性心衰竭，相對的，即使使用相同的藥物，卻並沒有在預後方面有明顯的進步。在著名的 CHARM-Alternative study，以及最近的 I-PRESERVE 研究<sup>4</sup>都發現在 HFNEF 及對照組身上同時使用 ARB 並不會影響預後，這樣的結果和收縮性心衰竭有很大的差異，原



圖二、當病患症狀以喘為表現，但並沒有臨床上體內水分過多的客觀發現時，該如何去排除舒張性心衰竭的流程圖。英文縮寫之詳細名稱如上圖。

節錄自 Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. Heart 2010;96:1147-53.

因可能在於心肌的再塑 (remodeling) 以及訊息傳遞在兩者是不同的。收縮性心衰竭 (SHF) 的病患在心肌的再塑通常是偏心圓 (eccentric)，同時低 LV 質量容積比 (mass/volume)，但 HFNEF 則是同心圓式 (con-

centric) 的心肌再塑，而有高的 LV 質量容積比。而心肌細胞在 SHF 會失去心肌微束 (microfilaments)，而在 HFNEF，卻是心肌肥大來表現。接下來討論各種藥物的使用在兩者 (SHF VS HFNEF or DHF) 的分別。

在血管收縮素轉化酵素抑制劑 (ACEI) 應用於心肌梗塞後病患的研究上，PREAMI trial 研究的對象是：LVEF > 40%，NYHA class I-II 的病患，結果發現，病患使用 8 mg 的 perindopril 後可以減少 eccentric LV 的再塑。但是這樣的結果卻沒有辦法應用在一般 HFNEF 的病患，因為其心肌是 concentric 的再塑<sup>5</sup>。另外由 Aronow 所做的研究發現，enalapril 應用於 AMI 後，LVEF > 50% 的病患，相較於 hydralazine+isosorbide dinitrate 的組合可以有效的改善死亡率，但同樣的，藥物施用的族群仍然是以 eccentric LV 再塑為主的族群 (a cardiothoracic ratio > 0.55 or an echocardiographic LV end-diastolic dimension index > 2.7 cm/m<sup>2</sup>)。PEP-CHF study，則是第一個針對 DHF 的 ACEI 隨機對照研究<sup>6</sup>。研究的對象是以年紀在 70 歲以上，LVEF > 40%，心臟超音波下發現 LA 擴大，LV 肥大，或者 mitral flow Doppler velocity 異常的心衰竭病患，結果發現在死亡率及住院率都沒有明顯的差異。同樣的 OPTIMISE-HF registry (包括 76% 高血壓以及 62% 女性病患)，也發現在 DHF 的族群出院後使用 ACEIs 對於病患在 60-90 天的再住院率並沒有明顯的差異。在香港所做的 diastolic heart failure 研究設計和之前的研究不一樣，研究的對象分為 1. 僅使用利尿劑，2. 使用利尿劑加上 ramipril，3. 利尿劑加上 irbesartan，結果發現三組的住院率及運動耐受力的改變是沒有差異的，但是發現加用 ACEI or ARB 的族群，有比較低的 NT-

proBNP 的數值，同時以心臟超音波追蹤的研究也發現，mitral annular velocity 的 S (systolic) 及 E' (early diastolic) 都上升。最後在 ALLHAT trial 當中<sup>7</sup>，發現 chlorthalidone 相較於 lisinopril 可以減少新發生 DHF 的機會，但是對於 SHF 的新發生率，兩者的效果卻是差不多的。目前的假設是。當病患處於前症狀期 (presymptomatic)，心肌的再塑已由不同的基因決定不同疾病 (DHF or SHF) 的變化以及表現，這樣的假設，和目前國內對於 DHF 的特定基因發現是不謀而合的 (如後述)。

在 ARB 的研究上更為多采多姿。在一項以心臟超音波下 LV 舒張功能不良同時運動時血壓上升的病患為對象的研究上 (mitral flow velocity Doppler evidence of diastolic LV dysfunction)，Losartan 相較於安慰劑或者 hydrochlorothiazide 可以改善運動的耐受性，以及生活品質。但不同的，valsartan 對於高血壓以及心臟超音波下心臟舒張功能異常 (TDI evidence of diastolic LV dysfunction) 的族群研究卻發現，valsartan 相較於其他的降血壓藥物，並沒有辦法改善 TDI 下的 E' (early diastolic mitral annular lengthening velocity) 值。第一個大規模針對 DHF 族群使用 ARB 的預後以及心衰竭住院率的研究首推 CHARM-preserved trial，蒐羅了 3023 個 DHF 的病患分別使用 candesartan 以及安慰劑，結果雖然發現使用 ARB 的族群可以減少心血管疾病死亡率以及心衰竭住院的機會，可是所參與研究的族群 56% 是以缺血性心血管疾病為主，只有 23%



是由高血壓引起 DHF，且男性佔了大部分，和傳統認知的 DHF 仍有很大的差異。以心臟超音波的結果來分析，在 CHARM-preserved 所蒐集的病患 LV mass /LV volume 的比率為 1.4，和正常族群的 1.3 相去不遠，可是和 DHF 定義的 1.7 倍卻有很大的差異。至於 Irbesartan 則在 I-PERSERVE trail 以及 Hong Kong diastolic heart failure study 作為和安慰劑對照的用藥。結果發現 irbesartan 並不能改善 DHF 的住院率。I-PERSERVE 的研究對象是女性為主（60%），高血壓佔多數（88%），同時超音波的研究也發現左心室肥大（30%），和一般認知的 DHF 較為接近。

相對於 ACEI 及 ARB，更少的有力證據支持乙型阻斷劑（ $\beta$ -blocker）在 DHF 病患上的使用。一項由 Dobre 等作者所做的 registry 研究上，針對心肌梗塞後，但心臟收縮功能正常的病患，發現乙型阻斷劑約可減少 43% 的死亡率，但是同樣的，這樣的族群心肌的 remodeling 是以 eccentric 為主，和 DHF 所認知的 concentric 變化有所不同。針對典型 HFNEF 病患較有代表性的研究如 SWEDIC trial 是以超音波的 wall motion score 來排除可能因為心肌梗塞造成的 dyskinetic 變化，同時也以年齡來校正 mitral or pulmonary venous flow velocity Doppler。謹慎的將典型 HFNEF 的病患挑選出來後，分成以 carvedilol 治療六個月的族群和對照組做比較，結果發現無論是症狀，或者超音波下的 diastolic indices 都沒有改善。

其他的藥物如 aldosterone antagonist，毛

地黃以及鈣離子阻斷劑都被應用於評估對 HFNEF 的治療效果。在小規模使用 spironolactone 對於 DHF 病患的研究上，每天使用 25 mg 的藥物，似乎可以改善左心室後壁的厚度，左心房的容積和 strain，strain rate 等舒張功能指數，但是對於臨床上運動功能並沒有顯著的改善，大規模的隨機試驗仍在進行當中。針對 digoxin 和竇性心率的心衰竭病患研究當中，無論是 SHF 或是 DHF，digoxin 都可以改善住院率，但都不會改善整體的死亡率。另外鈣離子阻斷劑（verapamil），則被報導過在肥厚性心肌病變的病患上，可以改善左心室的收縮率以及舒張功能。最後，初步的研究顯示 statin 的治療對於 DHF 的預後是有利的<sup>8</sup>。Statin 的使用有助於左心室肥厚的改善，減少心肌纖維化，在 DHF 病患上使用，可以明顯的減少死亡率，而在同樣的族群分析上，無論是 ACEI，ARB，乙型阻斷劑，或是鈣離子阻斷劑都沒有辦法改善整體死亡率。Statin 對於 SHF 病患的治療在 CORONA trail 中顯示是沒有明顯效果的。但是相反的對於治療 DHF 或是 HFNEF 的病患，卻似乎有實質上的助益。這樣的結果可用以下的機制來解釋：DHF 和 SHF 無論是心肌結構，或者功能上的變化是不一樣的，DHF 主要是以心肌肥厚，心肌硬化增加，抑或是血糖轉化成 free fatty acid 出現異常為主。

### 基因研究

過去許多的基因研究都應用於高血壓的

表現之上，針對左心室肥厚的基因研究也發現腎素血管收縮素基因的多型性和左心室肥厚有關，特別是 ACE 基因（angiotensin converting enzyme gene）的插入多型性（insertion polymorphism）<sup>9</sup>。但在目前國人的研究上，也首次針對舒張性心衰竭病患的基因表現作分析。目前的結果顯示，ACE 基因的 deletion 多型性（deletion polymorphism）和舒張性心衰竭的出現有相關，同時也與 AT1R gene 有交互作用。更重要的是，帶有此基因多型性的病患，對於 ACEI 的治療才有顯著的反應（整體死亡率，心血管疾病死亡率）<sup>10</sup>。更進一步的確認這些研究的重現性，將有助於針對特定 DHF 病患使用適合的藥物，達到客製化治療的目的。

## References

1. Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart* 2010;96:1147-53.
2. Persson H, Lonn E, Edner M, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:687-94.
3. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
4. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
5. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-73.
6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
7. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008;118:2259-67.
8. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357-63.
9. Wu CK, Luo JL, Wu XM, et al. A propensity score-based case-control study of renin-angiotensin system gene polymorphisms and diastolic heart failure. *Atherosclerosis* 2009;205:497-502.
10. Wu CK, Luo JL, Tsai CT, et al. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure. *Pharmacogenomics J* 2010;10:46-53.