

超声心动图及 NT-proBNP 在射血分数保留的心力衰竭患者中诊断价值探讨*

郭瑞雪 综述, 常 静[△]审校(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

【关键词】 左室舒张功能; N 末端 B 型脑钠肽前体; 射血分数保留的心力衰竭; 超声心动图

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 10. 056 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)10-1459-03

在慢性心力衰竭患者中, 临床医生经常发现一些具有心力衰竭症状或体征的患者, 其左室射血分数(LVEF)无明显下降, 而是呈轻度降低甚至正常, 将此类患者称之为射血分数保留的心力衰竭(HFPEF)^[1]。目前 HFPEF 患者的发病率、病死率不容乐观, 甚至与以往认为更为凶险的射血分数下降的心力衰竭(HFREF)患者相当, 并有逐年上升的趋势^[2-3]。目前关于 HFREF 的基础及临床研究已经较为成熟, 其生存率较过去已明显改善, 而 HFPEF 患者的生存率因为缺乏及时诊断和有效的药物治疗仍无明显改善^[4]。虽然近年已完成了几项有关 HFPEF 的大规模临床研究, 但对早期 HFPEF 患者仍没有理想的诊断标准。并且 HFPEF 患者对治疗 HFREF 有效的传统药物无反应或作用甚微。一般的上游干预、经验性治疗并没有针对性, 所以需要寻找灵敏而准确的检查手段为 HFPEF 的诊断提供依据, 以启动早期治疗, 从而改善患者预后。本文对目前常用的超声心动图及 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)在 HFPEF 诊断中的应用作一综述。报道如下。

1 舒张功能不全与 HFPEF

1.1 舒张功能不全在心力衰竭发展中的作用 针对舒张功能不全在心力衰竭发生发展中所扮演的角色, 研究者们从病理生理的角度出发总结出以下两种不同的观点。一种观点认为, HFPEF 与 HFREF 属于同一个综合征的不同阶段, 舒张功能的变化主要经历正常、受损、重构, 最后出现收缩功能不全, 即收缩功能不全实际上是舒张功能不全的进展期^[2]。另一种观点则相反, 认为舒张功能不全是由 HFPEF 的独立机制引起, 与 HFREF 无明显关联。而上述两种观点均具有重要的心力衰竭病理生理机制或临床的支持证据, 因此在国际上针对上述两种观点并未给出最终的结论, 大量的具有针对性的基础研究也在进行之中。虽然关于 HFPEF 的发生机制中舒张功能不全的作用还存有争论, 且根据目前对 HFPEF 病理生理机制的研究远比单纯的舒张功能不全复杂, 但舒张功能不全是 HFPEF 重要的发展阶段, 因此在 HFPEF 的诊断中也是不可或缺的^[5]。

1.2 评估左室舒张功能不全在 HFPEF 诊断中的地位 目前公认的 HFPEF 诊断标准由 2007 年欧洲小组提出, 其在提出心力衰竭临床表现、LVEF 临界值的诊断标准同时, 也强调了左室舒张功能不全的相关数据在 HFPEF 中的诊断地位。HFPEF 的症状及体征在心功能不全患者, 尤其是老年患者的早期并不明显^[6-7], 其保留的射血分数又往往不易受到重视, 因此容易与其他一些有关心力衰竭表现的疾病混淆, 因此评估舒

张功能不全在 HFPEF 诊断中的客观性和重要性得到了临床医生们的一致肯定。

2 超声心动图在 HFPEF 中的诊断价值

目前有创性心导管介入检查通过直接获取舒张功能不全的证据而被国际认可, 并一直作为左室舒张功能不全的金标准, 但仍然受到有创性、费用高、重复性差、手术风险及并发症等缺点的限制, 导致在临床上的开展并不顺利。而超声心动图则以其无创、较好的灵敏度、简单易行等优势成为评价左室舒张功能最普遍的检测手段, 主要包括传统的二尖瓣血流多普勒频谱(MVF)和组织多普勒超声心动图(TDL)。二尖瓣血流多普勒频谱最常用的检测指标为二尖瓣口 E 峰流速与 A 峰流速的比值(E/A), 它对左室充盈压力的升高具有高度特异性。二尖瓣口 E 峰流速与二尖瓣环舒张早期峰值速度(e')的比值(E/e')也是重要的辅助诊断依据。目前超声心动图检测指标对左室舒张功能不全的诊断价值已经较为肯定^[8-9], 超声心动图也因此成为 HFPEF 的重要诊断方法之一。

2.1 E/A 左室舒张功能受损往往伴随着左室充盈能力的异常, 因此在舒张早期即使左室充盈能力下降, 心房的代偿机制也可保证心房收缩力在舒张晚期不减反增, 此时则可出现 A 峰升高达到 E/A < 1。但当心室充盈能力随舒张功能受损进一步下降时, 左房压力即出现代偿性升高, 增加了舒张早期房室间的压力阶差, 弥补了左房主动射血能力下降对心房向心室射血量造成的影响, 此时 E 峰仍可大于 A 峰, 使得 E/A 比值即使在左室舒张功能受损时仍可表现为假性正常化。因此 E/A 比值对舒张功能的评估价值与左室充盈能力的受损程度密切相关, 单独根据 E/A 比值难以辨别假性正常。而包括 E/A 比值在内的二尖瓣多普勒频谱参数还受到心肌舒缩状态、心脏血流动力学等因素的影响, 需要联合肺静脉血流频谱(PVF)或 TDI 区别 E/A 的假性正常化, 这才能进一步提高其评估左室舒张功能的准确度。但研究发现即使采取上述措施其检出率仍然低于 60%, 病情严重者可能更低。总的来说, 二尖瓣血流频谱参数虽能反映舒张期通过二尖瓣的血流情况, 但与有创检查相比, 并不是直接估测左室舒张功能的理想指标。

2.2 E/e' 作为 TDI 的常用检测指标, E/e' 比值是通过反映二尖瓣环运动的变化对左室舒张功能进行评估, 因其主要反映左室心肌纤维于长轴方向的变化, 所以 E/e' 与 E/A 的差别在于它不受心脏前后负荷、心率及其他血流动力学变化的影响, 也不存在假性正常现象, 因此与二尖瓣血流频谱相比较, TDI 准确性更高。其中, E/e' 比值作为 TDI 中最常用、研究最多的指

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助(财社【2011】170 号)。

[△] 通讯作者, E-mail: chang8753@aliyun. com。

标成为目前超声心动图中对左室舒张功能不全最具价值的依据之一。E/e'可在矫正左室松弛力、年龄等因素后更好地反映左室充盈压力的变化,同时 E/e'还与左室壁僵硬及二尖瓣血流频谱参数密切相关。Kasner 等^[10]通过心内导管介入检查指标与超声心动图参数的相关性研究发现,TDI 获取的间隔部 E/e'与心导管检查所测指标——左室舒张末期压力(LVEDP)的关联性明显强于传统二尖瓣血流频谱所测的 E/A,表明 E/e'较 E/A 对左室舒张功能不全的诊断准确性高。同时 E/e'的影响因素较 E/A 少,在鉴别二尖瓣血流频谱假性正常化也具有一定临床价值^[11]。但在某些情况下,如二尖瓣严重病变以及一些限制型心脏病的患者,E/e'比值并不适用于对左室舒张功能及左室充盈能力的评价。

2.3 左房容积(LAV)、左房容积指数(LAVI) HFPEF 的发病机制主要包括左室顺应性和主动松弛能力下降。左心室僵硬度的升高及顺应性的下降导致左室舒张末压力增高,而左室充盈压也随之升高,压力随舒张期二尖瓣的开放由心室向心房传递,心房重构,向心室的主动射血能力也下降,伴随着左室舒张功能受损,左心房体积也随之扩大,因此任何改变左室舒张期充盈压力的因素均可引起左房结构的改变,导致左房体积扩大。当然,需要排除二尖瓣病变对心房与心室血流动力学、压力变化的影响。因此,LAV 与左室充盈压力变化、左室舒张功能不全的严重程度具有显著相关性。近年来,反应左室结构变化的参数主要包括左房内径(LAD)、LAV 及 LAVI。但有研究证实即使排除二尖瓣病变及其他影响血流动力学的因素,性别、年龄、身高及体质量等也会对 LAV 的变化产生不同程度的影响^[10],而经体表面积校正后的 LAVI 则可消除身高、体质量方面的差异,从而更准确地反映 HFPEF 的左室舒张功能不全程度。而在没有心血管疾病的人群中,LAVI 因受生理性衰老的干扰小,随年龄的增长而变化甚微,抵消了多数超声心动图检测指标因年龄因素导致特异性下降的影响^[14]。因此,LAVI 在对左室舒张功能不全的评价及 HFPEF 诊断上比 LAV 更准确、特异性更强。

3 NT-proBNP 在 HFPEF 中的诊断价值

3.1 NT-proBNP 评估早期左室舒张功能不全 目前 NT-proBNP 对慢性心力衰竭的诊断价值已得到大量循证医学的支持,随着更多大规模多中心的临床研究,NT-proBNP 也逐渐成为 HFPEF 最为重要的生化检测指标。一方面,NT-proBNP 与心导管检测参数——左室舒张末期压力(LVEDP)及肺毛细血管楔压(PCWP)具有显著相关性,另一方面,NT-proBNP 浓度还能反映轻微的左室松弛能力受损、僵硬及左室重塑等病理生理学的早期改变,因此 NT-proBNP 除了应用于有症状的舒张功能不全患者诊断外,对舒张功能不全临床前期的诊断价值也有进一步探究的空间。也有研究通过心内膜活检从病理学角度证实只有在有轻微症状的 HFPEF 患者中,NT-proBNP 浓度与心脏胶原浓度的增加以及心脏重塑的关系密切,并随 HFPEF 严重程度的增加而升高^[15-16]。因此,NT-proBNP 浓度在早期心功能不全的诊断中具有一定临床意义^[17]。但大量研究发现在老年、肾功能不全、脓毒症、肝硬化、严重心肌坏死等患者中 NT-proBNP 浓度也可出现不同程度的升高,因此 NT-proBNP 诊断 HFPEF 的特异性并不高。2007 年 ESC 提出将血浆 NT-proBNP > 220 pg/mL 作为诊断 HFPEF 的重要生物学推荐指标,但因其阴性预测值更高,故目前 NT-proBNP

的该截点值主要用于排除 HFPEF。

3.2 NT-proBNP 与 B 型脑钠肽(BNP)对 HFPEF 诊断价值比较 尽管在关于心力衰竭的指南中,NT-proBNP 和 BNP 均是强烈推荐生化检测指标,但二者因分子结构、代谢、清除机制等因素的不同,在心力衰竭诊断中的临床意义存在一定差异。Mueller 等^[18]等研究发现,在不同心功能分级(以 LVEF 值分级)的心力衰竭患者中,BNP 水平更适合于严重的心力衰竭,即射血分数更低的心力衰竭诊断,而 NT-proBNP 适合于轻、中度心力衰竭,即射血分数正常或轻度降低的心力衰竭诊断,并且 NT-proBNP 浓度随舒张功能不全的严重程度增加而升高^[19],因此推断 NT-proBNP 较 BNP 对 HFPEF 可能具有更高的诊断价值。NT-proBNP 在 HFPEF 患者中的阴性误诊率不及 BNP 的一半,且 NT-proBNP 在体内更稳定、半衰期更长,NT-proBNP 增加值及升高的比例在不同的心功能分级中都显著高于 BNP。综合来看,NT-proBNP 更能反映心脏功能受损程度,是比 BNP 更好的 HFPEF 的诊断指标。

4 NT-proBNP 与超声心动图对 HFPEF 诊断价值比较

目前临床常用的二尖瓣血流频谱指标仍然受到多种因素的影响,其诊断 HFPEF 的准确性有待提高。Persson 等^[20]发现,当 E/A 因受左心室舒张末压的影响表现为假性正常化时,大部分患者可通过 NT-proBNP 来鉴别,从而减少超声心动图对左室舒张功能不全的漏诊。也有研究表明,在轻度 HFPEF 患者中,NT-proBNP 诊断价值可能高于超声心动图,其中 NT-proBNP 对 HFPEF 诊断的准确度与 TDI 相近,且优于血流多普勒超声心动图。NT-proBNP 检测方法简便,重复性强,大部分医院尤其是社区基层医院有能力进行,在用于舒张功能不全及 HFPEF 的诊断中具有重要地位。但部分研究发现,因为 NT-proBNP 浓度与心功能不全的严重程度相关,在严重的 HFPEF 患者与 HFREF 患者中 NT-proBNP 浓度可能存在交叉,而部分轻微的 HFPEF 患者 NT-proBNP 浓度也可能与正常对照人群接近而不易区分,单独通过血浆 NT-proBNP 水平较难进行准确鉴别,因此目前推荐结合 NT-proBNP 与 TDI 等无创性检查提高 HFPEF 的诊断准确性。

5 结 语

HFPEF 发病隐匿,在临床工作中往往因患者无明显心力衰竭表现及保留的 LVEF 值而被忽略,因此左室舒张功能不全为 HFPEF 诊断提供了重要的客观证据。NT-proBNP 和 TDI 对以舒张功能障碍为主 HFPEF 诊断价值已相当明确,但相较于二者单独应用于 HFPEF 的诊断,目前更倾向于联合应用,可一定程度降低漏诊率及误诊率。虽然 NT-proBNP、超声心动图指标与 HFPEF 严重程度密切相关,但受多种因素影响其准确度仍有待提高。

参考文献

- [1] Rose-Jones LJ, Rommel JJ, Chang PP. Heart failure with preserved ejection fraction: an ongoing enigma[J]. Cardiol Clin, 2014, 32(1): 151-161.
- [2] Petrie MC, Caruana L, Berry C, et al. "Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction[J]. Heart, 2002, 87(1): 29-31.
- [3] Kitzman DW, Upadhyaya B. Heart failure with preserved ejection fraction: a heterogeneous disorder with multifactor-

- rial pathophysiology[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(5): 457-459.
- [4] Carlsen CM, Bay M, Kirk V, et al. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(3): 240-247.
- [5] Czuriga I, Borbely A, Czuriga D. Heart failure with preserved ejection fraction(diastolic heart failure)[J]. Orvosi Hetilap, 2012, 153(51): 2030-2040.
- [6] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Perindopril for elderly People with chronic heart failure (PEP-CHF) study[J]. Eur Heart J, 2006, 27(19): 2338-2345.
- [7] 王宇, 林树无, 徐旺达. 氨基末端脑利钠肽前体和左心室射血分数在老年慢性充血性心力衰竭评估中的作用[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(5): 343-346.
- [8] 陈蓉. 超声心动图对左室射血分数正常的心力衰竭的诊断[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 826-828.
- [9] Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, et al. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(3): 500-506.
- [10] Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative doppler-conductance catheterization study[J]. Circulation, 2007, 116(6): 637-647.
- [11] 刘相飞, 吴强. 心脏舒张功能不全的超声心动图评价[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(4): 651-653.
- [12] 谢上才. 射血分数正常心力衰竭的机制及治疗[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 819-822.
- [13] 杨醒, 魏学标, 林耀望, 等. 左房容积指数对射血分数保留型心力衰竭的诊断价值分析[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(7): 1087-1090.
- [14] 吴斌, 潘闽. 舒张性心力衰竭患者 LAVI 与 NT-proBNP 相关性分析[J]. 南通大学学报: 医学版, 2014, 34(2): 111-113.
- [15] Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction [J]. Circulation, 2007, 115(7): 888-895.
- [16] Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota[J]. Circulation, 2007, 115(15): 1982-1990.
- [17] Skrzypek A, Nessler J. Asymptomatic ischemic heart dysfunction, echocardiographic changes and NT-proBNP during 2-years observation[J]. Przegląd Lekarski, 2014, 71(7): 378-383.
- [18] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction -comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(2): 159-163.
- [19] Grewal J, Mckelvie RS, Persson H, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(6): 733-737.
- [20] 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]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(6): 687-694.

(收稿日期: 2014-11-05 修回日期: 2015-02-10)

(上接第 1458 页)

阴道有一定的刺激性, 因此患者出现的不良反应比较多, 试验组患者采用臭氧液对于阴道刺激小, 患者出现的不良反应较少, 表示臭氧液治疗具有非常高的安全性, 这与袁懿翀等^[8]的研究结论一致。

综上所述, 采用臭氧液治疗阴道炎具有非常好的治疗效果, 患者恢复时间快, 不良反应少, 安全性高, 生活质量得到了明显的提升。

参考文献

- [1] 涂业秀. 臭氧液治疗阴道炎 1081 例的疗效分析[J]. 广西医学, 2012, 34(2): 213-215.
- [2] 马莉, 王冬霞. 臭氧液治疗阴道炎疗效分析[J]. 中国卫生产业, 2013(4): 73.
- [3] 杨玉秀. 臭氧应用于阴道炎治疗的临床价值[J]. 中国医

药指南, 2013, 14(14): 533-533, 534.

- [4] 刘召萍, 王丽. 臭氧液治疗阴道炎的临床疗效观察[J]. 北方药学, 2013, 45(10): 46-47.
- [5] 耿可亭, 吴赤蓬, 陈美莲, 等. 臭氧液治疗阴道炎的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 26(9): 1615-1617.
- [6] 李海梅, 马东骥, 曹伟, 等. 臭氧液治疗顽固性阴道炎的临床疗效观察和护理分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(6): 1295.
- [7] 郑秀华. 臭氧液治疗阴道炎的疗效观察及护理[J]. 重庆医学, 2009, 38(20): 2648.
- [8] 袁懿翀, 瑞娜, 冯丽华. 臭氧水溶液治疗阴道炎的临床研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(3): 420-422.

(收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2015-02-15)