

# 舒張性心衰竭的最新觀念

馬偕醫院 心臟內科 賴堯暉 洪崇烈 郭任遠

## 前言：心衰竭的正名化

數十年來，收縮性心衰竭病患的長期存活率與生活品質已有大幅進展，原因包括病患族群的轉移、危險因子的控制及治療策略的革新<sup>1</sup>。由於人口老化，心衰竭光譜上另一個快速浮現的族群 – 亦即舒張性心衰竭 – 在心衰竭總人口中的比例已將近五成，而且預後跟收縮性心衰竭相比並無明顯優勢<sup>2</sup>，再加上目前仍無有效治療方針，因此已成為一個備受矚目的議題。隨著近年對心衰竭病理機轉的認知，我們已經了解過去所謂的「舒張性」心衰竭並非單純舒張功能異常，反之亦然。事實上，這種分類法應該正名為「低收縮分率」的心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 和「正常收縮分率」的心衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)，因為收縮分率只是許多影響心臟收縮功能的參數之一，不應以偏概全。

## 病理機轉

心臟功能的受損是一個連續進展的過程，初期的高血壓或合併諸多代謝性疾病或腎功能異常便足以造成心肌組織實質上的結構及功能的改變，例如心室再塑形 (remodeling) 或肥厚 (hypertrophy)。若更因合併多種的危險因子而導致最後的心肌纖維化或冠狀動脈粥的形成，引起慢性阻塞型冠心症，或急性心肌梗塞，而加速心衰竭的形成。另外，心臟與中央及周邊大動脈其實是一個由綿密的網絡集合而成的連通管，舒張功能異常經常合併血管硬化及內皮功能失調，任何引起初期心臟功能變化的因素都不可能獨立於此系統之外。

心衰竭的客觀臨床診斷條件包括填充壓上升及輸出量下降。HFrEF病患心臟結構變化的典型表徵是左心室擴大、偏心型重塑 (eccentric remodeling) 與收縮功能障礙，而我們已經可以專門針對這些結構與功能變化進行逆轉，改善病患預後<sup>3</sup>。相對的，近年有些大型臨床試驗指出左心室增厚、同心型重塑 (concentric remodeling)、左心房擴大與舒張功能障礙是HFpEF最常見的共同特徵<sup>4</sup>。相較於HFrEF，HFpEF對血壓與後負荷 (afterload) 的上升較敏感而更容易引發急性失償 (acute decompensation)<sup>5</sup>。由於動脈彈性是血管結構最早偵測得到的變化，近年相關研究多著重於證實動脈硬化對於早期心肌功能衰退的影響<sup>6</sup>。

## 兩個截然不同的個體？

在傳統觀念中，我們都習慣把收縮功能低下跟晚期心衰竭畫上等號，相反的，舒張功能異常則被歸類於早期心衰竭，但這個觀念的前提是心衰竭只有一個共同機轉。然而近年有些臨床研究已指出HFrEF和HFpEF並非同一個疾病過程，例如OPTIMIZE-HF所登記的三萬多名急性失償性心衰竭病患中，收縮分率的分布並不呈現常態鐘形曲線，而是呈現雙峰的分布<sup>7</sup>，若進一步對性別分析，又會發現女性發生HFpEF的機率較高。由此可見HFrEF和HFpEF是兩種不同的疾病型態，雖然有相似的臨床症狀，但實際交集並沒有過去認為的那麼高。另一個證據就是對藥物的反應，許多能明顯改善HFrEF預後與存活率的藥物對HFpEF卻沒有相似的療效，例如CHARM-Preserved<sup>8</sup>、I-PRESERVE<sup>9</sup>、PEP-CHF<sup>10</sup>等大型臨床試驗所觀察到，血管張力素

阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB) 或血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 對HFpEF病患的長期預後都令人失望。

如前文所述，HFrEF和HFpEF的心臟結構變化與重塑的方向顯然不同，心室與動脈之間的互動機轉也不同，尤其是收縮末彈量 (end-systolic elastance, Ees) 在前者會降低，在後者反而提升<sup>11</sup>。所以動脈擴張劑可以明顯改善HFrEF的心輸出量，而且血壓不會受太大影響，而它在HFpEF卻會造成血壓大幅變化。除了巨觀結構的不同，它們之間的差異也可微小至組織和細胞階層，HFrEF患者的心肌細胞會變得細長，纖維密度會減低，HFpEF則相反<sup>12</sup>，尤其在糖尿病患者更明顯，這可能跟基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和其抑制物的代謝平衡有關<sup>13</sup>。

### 心臟超音波的診斷價值與技術發展

傳統心臟超音波評估收縮功能時，最簡易且普及的參數就是左心室收縮分率 (LVEF)，然而心肌活動牽涉到許多複雜的機械力學，不是單純靠目視測量的LVEF所能涵蓋<sup>14</sup>，其實有些進階收縮功能指數在早期心臟衰竭就已經有下降的趨勢，即使LVEF數值相對持平<sup>15</sup>，而且心臟衰竭的過程應從多重層次評估，LVEF無法反映心室內壓變化或從局部進展到整體的結構病變<sup>16</sup>，所以心臟衰竭的偵測和分類還需要更詳細而敏感的影像診斷工具。

舒張功能方面，傳統心臟超音波量測二尖瓣血流的都普勒流速 (transmitral inflow pulsed-wave Doppler)。心臟舒張周期可分為兩個階

段，早期主要受心肌主動鬆弛 (active relaxation) 影響，晚期則受心肌硬度 (stiffness)、相對壁厚度 (relative wall thickness) 及房室壓力差影響。不過這種傳統技術具有負荷依賴性 (load-dependent)，容易因為前負荷變化或心律不整而造成判讀上的困擾，近年組織都普勒影像 (tissue Doppler imaging, TDI) 的出現，恰巧彌補了這些干擾因素，而且它是直接量測二尖瓣環組織的移動速度，比較不會受限於影像品質，唯一的限制是在鈣化的二尖瓣環或機械瓣膜。藉由二尖瓣環任一點在收縮期和舒張期的尖峰動速，可以同時評估局部收縮和舒張功能。TDI對於輕微的心肌組織受損有較敏感的反應，尤其針對早期高血壓患者，在心室結構尚無明顯變化前即可反映藥物治療的成效<sup>17</sup>。

### 型變 (strain)

繼組織都普勒之後，近年另一項新發展的影像技術 - 亮點追蹤 (speckle tracking echocardiography, STE) 更能詳細量化心臟的內部力學，可以在更不受血流負荷影響的情況下，分析局部型變 (strain) 與型變率 (strain rate)。型變代表心肌組織變形與時間的線性關係，可以用跟休息狀態比較的變異百分比表現，型變率是型變對每單位時間的導數，可在量測心肌任兩點的動速和距離後取得。事實上，最早期的型變測量是從TDI衍生出來的<sup>18</sup>，原理就是在特定區域內測量高振幅的超音波頻率變化，缺點是TDI大量受到都普勒角度限制，只能量測縱軸的心肌，而且不易分析晚期心臟衰竭已擴大成球狀的心室。STE則是利用後製運算，以手動描繪心內膜輪廓後，透過連續畫面追蹤自動分析出型變的模組，

對於調整心臟功能的量化可以比TDI更精準客觀，而且重製技術上比較簡單。

心肌是由結構複雜的肌肉纖維組成，這些心肌纖維之間相互協調的移動，造就了心臟的有效收縮。根據Torrent-Guasp的肌帶理論 (muscle band theory)<sup>19</sup>，整個心肌層是由連續的肌帶包裹而構成一個螺旋結構，縱向的心肌纖維從二尖瓣環下旋至心尖再上旋回來，形成左手螺旋的心外膜和右手螺旋的心內膜，中間則由環狀纖維層隔開<sup>20</sup>。型變又可根據這些不同的纖維走向分為縱向 (longitudinal)、環向 (circumferential)、放射向 (radial) 三個方位，而有不同的評估判讀及臨床意義。

### 結論

心衰竭根據收縮分率可分為兩種型態 - HFrEF和HFpEF，它們有許多相互對立的特徵，很可能是由兩套不同的基礎病理機制衍生而成。HFpEF的形成通常是個緩慢漸進的過程，跟年齡和代謝性疾病關聯較強，HFrEF則常發生在大範圍的心肌受損之後。HFpEF的結構變化包括同心型重塑、心室與血管硬化，所以某些針對HFrEF致病機轉的治療方式對HFpEF卻成效不佳，這也是可以預期的。未來相關研究應明確區分這兩種心衰竭型態，以利於研發最佳治療方針。隨著超音波技術的突飛猛進，我們可以精準測量局部型變與型變率，客觀量化心肌內部的機械功能，偵測出早期心衰竭的存在，更深入瞭解心衰竭的病理機轉。

### 參考文獻

1. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al:

Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344-50.

2. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al: How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–50.

3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al: 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119: 1977–2016.

4. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al; I-PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011; 124: 2491-501.

5. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17–22.

6. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, et al: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure,

- and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 10–6.
7. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al: Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 768-77.
  8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; 362: 777-81.
  9. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al: Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *NEJM* 2008; 359: 2456-67.
  10. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
  11. Borlaug BA, Kass DA: Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4: 23-36.
  12. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, et al: Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation.* 2005; 111: 773-81.
  13. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, et al: Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 89-96.
  14. Cottrell C, Kirkpatrick JN. Echocardiographic strain imaging and its use in the clinical setting. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8: 93-102.
  15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
  16. Bijnens BH, Cikes M, Claus P, et al: Velocity and deformation imaging or the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 216-26
  17. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, et al : Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1998; 97: 1970–7.
  18. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H: Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1401-13.
  19. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, et al: The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 301-
  20. Sosnovik DE, Baldwin SL, Lewis SH, et al: Transmural variation of myocardial attenuation measured with a clinical imager. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1643–50. ☞