

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.036>

心力衰竭患者左室逆重构的临床研究进展

杨梅，何荣梅 综述 富路 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科，哈尔滨 150001)

[摘要] 心力衰竭在我国发病率高，生存率低，常出现在各种心脏疾病的终末阶段。随着标准抗心力衰竭药物治疗方案的确立和完善以及相关介入手术的进展，心力衰竭患者的左室结构和功能异常得以明显缓解，预后也得以明显改善，即发生了左室逆重构(left ventricular reverse remodeling, LVRR)。

[关键词] 心力衰竭；左室逆重构；左室射血分数；左室舒张末期内径

Progress in clinical research of left ventricular reverse remodeling in patients with heart failure

YANG Mei, HE Rongmei, FU Lu

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Heart failure has a high incidence and low survival rate in China, and often appears as the end stage of various heart diseases. With the establishment and improvement of anti-heart failure medication guidelines and advances in related interventional procedures, the left ventricular structural and functional abnormalities in patients with heart failure have significantly alleviated, whose prognosis has also greatly improved due to the occurrence of left ventricular reverse remodeling (LVRR).

Keywords heart failure; left ventricular reverse remodeling; left ventricular ejection fraction; left ventricular end diastolic diameter

心力衰竭是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变，使心室收缩和/或舒张功能发生障碍，从而引起的一组复杂临床综合征。根据《中国心血管病报告2018》概要显示，目前我国心力衰竭患者的发病率为0.9%，跟以往持平。住院病死率为4.1%，较以往明显降低^[1]。随着心力衰竭患者病死率的降低以及预后的改善，越来越多的研究将重点放在了左室逆重构(left ventricular reverse

remodeling, LVRR)的发生上。

1 LVRR 的定义

据相关文献[2]指出，左室重构是用来描述左室心肌细胞或细胞间基质成分在特定刺激(如心肌受损、左室压力及容量负荷增大等)下发生的功能性、结构性、肌细胞性和间质性的改变。因此学

者们将LVRR广泛定义为心力衰竭患者扩大的左室自发地或在治疗性干预下部分或完全恢复左室几何学结构和功能的正常状态，症状得以缓解^[3]。

目前LVRR最常用的临床检查方法是超声心动图，其中，左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)较常用来反映LVRR。Masè等^[4]根据超声心动图结果将LVRR具体定义为LVEF绝对值较基线提高≥10%且LVEF≥50%，同时LVEDD绝对值较基线缩小≥10 mm且LVEDD≤55 mm。

2 LVRR 的机制

研究发现导致左室重构的因素可分为两大类：循环异常引起的机械应激和生化应激，以及局部神经激素和细胞因子的影响。这些因素可导致心肌细胞肥大、凋亡，心肌收缩力减低，对心肌的基因表达、蛋白质功能、信号通路、代谢、电生理特性等均有重要影响，此外，还会引起心肌细胞基质和成纤维细胞特性的改变，从而导致心室重构^[5]。因此推测，LVRR可能是通过减轻心肌损伤来源、改善血流动力学以及减少或消除神经激素和细胞因子对心肌的不良作用而发生的。

3 LVRR 的影响因素分析

3.1 药物影响

3.1.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂

肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药理抑制可显著降低心力衰竭患者的发病率和病死率。学者发现血管紧张素转换酶抑制剂可通过减少心肌肥大，改善心肌局部缺血、坏死，从而改善心力衰竭患者的症状和预后，一定程度上逆转心室重构^[6]。Salah等^[7]对20~44周龄的肥胖大鼠分别给予卡托普利、利尿剂以及两者联合治疗，未处理的大鼠作为对照组，观察24周后发现卡托普利组大鼠全身血压显著降低，左心室舒张末期压力[对照组与卡托普利组分别为(10.5±1.4) mmHg vs (4.9±1.3) mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa]和左心室舒张时间常数[(对照组与卡托普利组分别为(28.1±2.9) ms vs (18.3±3.1) ms]明显降低。Mączewski等^[8]研究表明血管紧张素II对心肌细胞有直接的细胞毒性作用，可促进细胞肥大，加速细胞凋亡。血管紧张素II与血管紧张素II 1型受体的结合被认为是促进心脏不良重构的主要影响因

素，循环血小板上血管紧张素II 1型受体浓度的增加可能会加速心室重构的发生。

3.1.2 β-肾上腺素能受体拮抗剂

肾上腺素能受体分布于大部分交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜上，激动后可引起心率加快、心肌收缩力增加、支气管扩张、血管舒张以及内脏平滑肌松弛等。β-肾上腺素能受体拮抗剂可以阻断和拮抗这些效应，从而在一定程度上逆转左室重构，改善心力衰竭患者的临床症状。Banno等^[9]对129例接受小剂量β受体阻滞剂治疗的心力衰竭患者研究发现，LVRR的发生率约为39.5%，且发生LVRR的患者预后明显改善。Colucci等^[10]对149例心力衰竭患者进行了12个月的治疗后发现，琥珀酸美托洛尔200 mg组患者的收缩末期容积指数降低(14±3)mL/m²，左心室射血分数增加6%±1%，舒张末期容积指数降低(14±3)mL/m²，在50 mg组中，收缩末期和舒张末期体积指数相对于基线有所降低，但与安慰剂相比无明显差异，而射血分数增加了4%±1%，因此得出结论：β受体阻滞剂治疗可以改善心力衰竭患者的左室重构且大剂量β受体阻滞剂更有利发生LVRR。

3.1.3 盐皮质激素受体拮抗剂

盐皮质激素受体拮抗剂在心力衰竭的治疗中发挥利尿、干扰钠-钾交换、降低尿液中钾离子的排泄等作用。此外，盐皮质激素受体拮抗剂被认为是调控细胞外基质的中心分子，尤其是胶原在心肌中的沉积，可抑制心肌梗死后胶原的转换^[11]。Chan等^[12]对射血分数下降的心力衰竭患者进行了12个月的随访发现，与单独使用坎地沙坦相比，坎地沙坦和螺内酯的联合治疗可显著改善左室的结构和功能，提高LVEF，降低左室舒张末容积指数、左室收缩末容积指数及左室质量指数，因此得出结论：轻度至中度心力衰竭的患者在坎地沙坦的基础上加用螺内酯治疗更有助于发生LVRR。

3.1.4 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, ARNI)是近两年来抗心力衰竭药物治疗研究的一大热点，此类药物可以通过抑制脑啡肽酶，阻断血管紧张素II的1型受体而发挥抗心力衰竭作用。Kario等^[13]已证明ARNI是治疗心力衰竭的有效药物，可提高射血分数，逆转心室重构。在一项PARAMOUNT研究^[14]中，共纳入274例射血分数保留的心力衰竭患者，对照组接受缬沙坦治疗，研究组接受ARNI治疗，研究组在治疗12周后B型氨基末端利钠肽原水平明显降低，治疗36周后左心房容积减小，心功能及临床

症状都较对照组明显改善。

3.1.5 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂是一种新型口服降糖药, 最近的研究发现该类药物对心血管系统疾病也有一定的作用。在一项针对39头雌性猪的动物实验研究中发现: 达格列净可通过减轻交感神经张力和主动脉中的炎症反应而降低猪的血压并阻止左心室同心肥大的进展, 因此可以一定程度上终止甚至逆转左室重构^[15]。McMurray等^[16]也证实了达格列净可降低因心血管原因而导致心衰或死亡的风险。

3.2 手术影响

3.2.1 血运重建

血运重建包括经皮冠状动脉介入治疗及冠状动脉旁路移植术。血运重建一方面可以保护存活心肌, 减轻缺血损伤, 另一方面, 还可改善因血管痉挛、自发性血管生成、组织水肿和梗死区细胞浸润所致的微血管闭塞, 因此可以一定程度上逆转心室重构^[17]。Choe等^[18]对1 237名急性抬高型心肌梗死患者进行了为期6个月的随访研究, 经过分析得出结论: 经皮冠状动脉介入治疗术后约38%的患者发生了LVRR, 且年龄、Killip分级、肌钙蛋白I、到达医院时间、冠心病的程度、多次(≥ 2)的血管治疗、初始LVEF、初始左心室收缩末期容积、0~6个月的主要心脏不良事件等可作为经皮冠状动脉介入治疗术后患者是否发生LVRR的独立预测因素。

3.2.2 心脏再同步化治疗

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是通过双心室起搏的方式来改善心室收缩不同步, 恢复受损心肌的传导系统, 从而提高心脏的射血能力, 可终止甚至逆转心室重构。此外, 研究^[19]表明CRT不仅可以改善心脏的收缩功能, 同时也可提高心脏的舒张功能, 大大改善患者的生存率。Martens等^[20]对685名行CRT的心力衰竭患者进行的随访研究证实, CRT可明显降低心力衰竭患者的临床病死率, 可一定程度上逆转心室重构。同时指出, CRT可使缺血性和非缺血性心肌病患者发生LVRR, 但前者程度较小。

3.2.3 左心室辅助装置

左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)是在左心室射血量不能满足系统灌注需要时, 提供循环支持的心脏机械性辅助装置。研究表明, LVAD可以维持和增加体肺循环, 保证和改善组织灌注, 显著改变左室舒张末期压力-容积关

系, 同时还可改善继发性神经激素的异常状态, 增强肾上腺素能对刺激的反应, 消退肥大的心肌细胞, 规范化表达钙代谢相关蛋白编码基因, 增加心肌间质的胶原含量, 从而改善心肌收缩性能^[21]。在一项临床试验中发现LVAD治疗可使心力衰竭患者左心室收缩末压降低41%, 右心房压力降低29%, 右心室压力降低53%, 肺动脉压力降低71%, 右心室射血分数增加52%, 心输出量增加40%, 因此LVAD可增强心输出量和机械负荷, 并可预防由心力衰竭诱发的肺动脉高压^[22]。在LVAD植入后的第一年, 80%~82%的患者从NYHA纽约心功能分级IV级恢复到NYHA I级或II级, 大大改善了终末期心力衰竭患者的预后^[23]。

3.2.4 瓣膜修补置换术

瓣膜病是心力衰竭患者常见病因之一, 因此针对这部分患者, 治疗心力衰竭的根本办法是手术治疗。Petrus等^[24]研究了77例接受二尖瓣手术治疗的心力衰竭患者, 发现术后有38%患者发生了LVRR, 同时发现未发生LVRR的患者中约有21%可在中期超声心动图检查时出现二尖瓣反流的复发, 而发生LVRR的患者二尖瓣反流复发率为0%, 因此证实了未发生LVRR的患者与二尖瓣反流的复发密切相关。此外, Ong等^[25]对62例行主动脉瓣置换术的患者随访发现, 85%的患者在主动脉瓣置换后发生了基于左室舒张末期容积的LVRR, 且症状和预后均有较大改善。

3.2.5 经导管射频消融术

心律失常也是心力衰竭病因的一大类。无休止的房性心动过速、室性心动过速、心房颤动等快速性心律失常常导致心室、心房扩大, 心肌耗氧量增加, 心脏泵功能受损, 从而导致心力衰竭。研究^[26]表明经导管射频消融术可以在一定程度上逆转患者左房、左室的重构, 提高LVEF。Bortone等^[27]对34例LVEF<35%的持续性房颤患者进行了经导管射频消融术, 平均随访17个月后发现, 术后患者在维持窦性心律3~6个月后LVEF增加约20%, 临床症状明显改善。刘飞等^[28]对72例行经导管射频消融术的患者随访6个月后发现, 术后患者的LVEDD减小, LVEF明显增加, 心力衰竭的症状减轻甚至消失。

3.2.6 起搏器植入术

His束起搏是通过His-Purkinje系统产生生理性的心室激活, 它可以使心力衰竭和束支传导阻滞的患者实现心脏的再同步^[29]。Mar等^[30]认为对于双心室起搏无反应、有冠状窦导线放置失败史以及束支传导阻滞性心肌病的心力衰竭患者, His束起搏

将成为右心室起搏和心脏再同步治疗的可行替代方案。最近的一项研究^[31]招募了52例射血分数降低的心力衰竭患者，其中有80%接受了His束起搏治疗，结果发现接受His束起搏治疗的患者的症状均有不同程度的减轻，心脏大小和心功能也得到了明显的改善。

3.3 其他影响因素

Cescau等^[32]对295名射血分数降低的心力衰竭患者进行统计分析发现，约18%的患者发生了LVRR，同时发现该组患者的BMI明显高于未发生LVRR组，因此推测心力衰竭患者的较高的BMI与LVRR之间存在显著的关系。此外，Tobita等^[33]发现如果是因心肌病所导致的心力衰竭，则与遗传也有较大联系。

4 结语

慢性心力衰竭是一个高发病率、高病死率的终末期疾病。近年来，随着慢性心力衰竭患者预后的改善以及心脏结构和功能的恢复，为LVRR研究提供了越来越多的样本量，临床研究已慢慢接近成熟，新型抗心力衰竭药物以及相关介入手术的开展都将成为未来一段时间内心血管领域的研究热点。

参考文献

- HU Shengshou, GAO Runlin, LIU Liseng, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(3): 209-220.
- Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure[J]. Lancet, 2014, 383(9932): 1933-1943.
- Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, et al. Reverse remodeling in dilated cardiomyopathy: insights and future perspectives[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2018, 18: 52-57.
- Masè M, Merlo M, Vitrella G, et al. Left ventricular reverse remodeling prediction in non-ischemic cardiomyopathy: present and perspectives[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2018, 16(11): 771-773.
- Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(2): 83-96.
- Saraon T, Katz SD. Reverse remodeling in systolic heart failure[J]. Cardiol Rev, 2015, 23(4): 173-181.
- Salah EM, Bastacky SI, Jackson EK, et al. Captopril attenuates cardiovascular and renal disease in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 71(4): 205-214.
- Mączewski M, Borys M, Kacprzak P, et al. Late ventricular remodeling in non-reperfused acute myocardial infarction in humans is predicted by angiotensin II type 1 receptor density on blood platelets[J]. Int J Cardiol, 2008, 127(1): 57-63.
- Banno A, Kohsaka S, Inohara T, et al. Early vs. late reverse ventricular remodeling in patients with cardiomyopathy[J]. J Cardiol, 2016, 68(1): 57-63.
- Colucci WS, Kolas TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial[J]. Circulation, 2007, 116(1): 49-56.
- Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(8): 71.
- Chan AK, Sanderson JE, Wang T, et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): 591-596.
- Kario K. The Sacubitril/Valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(1): 5-13.
- Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(6): 671-677.
- Zhang N, Feng B, Ma X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 107.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 1995-2008.
- Carrabba N, Parodi G, Valenti R, et al. Prognostic value of reverse left ventricular remodeling after primary angioplasty for STEMI[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(1): 123-128.
- Choe JC, Cha KS, Yun EY, et al. Reverse left ventricular remodelling in st-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on outcome[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(2): 154-164.
- Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, et al. Cardiac resynchronization therapy

- for heart failure[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2017, 6(3): 417-426.
- 20. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Profound differences in prognostic impact of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy relate to heart failure etiology[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(1): 130-136.
 - 21. Burkhoff D, Holmes JW, Madigan J, et al. Left ventricular assist device-induced reverse ventricular remodeling[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2000, 43(1): 19-26.
 - 22. Park JIK, Heikmakhia AK, Kim CH, et al. The effect of heart failure and left ventricular assist device treatment on right ventricular mechanics: a computational study[J]. *Biomed Eng Online*, 2018, 17(1): 62-75.
 - 23. Eickmeyer SM, Barker KD, Sayyad A, et al. The rehabilitation of patients with advanced heart failure after left ventricular assist device placement: a narrative review[J]. *PM R*, 2019, 11(1): 64-75.
 - 24. Petrus AHJ, Tops LF, Timmer E, et al. Prognostic value of left ventricular reverse remodelling and recurrent mitral regurgitation after personalized surgical treatment of patients with non-ischaemic cardiomyopathy and functional mitral regurgitation?[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 27(5): 657-663.
 - 25. Ong G, Redfors B, Crowley A, et al. Evaluation of left ventricular reverse remodeling in patients with severe aortic regurgitation undergoing aortic valve replacement: Comparison between diameters and volumes[J]. *Echocardiography*, 2018, 35(2): 142-147.
 - 26. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(20): 1857-1865.
 - 27. Bortone A, Pujadas-Berthault P, Karam N, et al. Catheter ablation in selected patients with depressed left ventricular ejection fraction and persistent atrial fibrillation unresponsive to current cardioversion[J]. *Europace*, 2013, 15(11): 1574-1580.
 - 28. 刘飞, 徐健, 严激, 等. 射频消融术对心肌病阵发性心房颤动患者心脏逆重构的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2015, (2): 223-226.
LIU Fei, XU Jian, YAN Ji, et al. Effect of radiofrequency ablation on cardiac reverse remodeling in patients with cardiomyopathy paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2015, 50(2): 223-226.
 - 29. Ali N, Keene D, Arnold A, et al. His bundle pacing: a new frontier in the treatment of heart failure[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018, 7(2): 103-110.
 - 30. Mar PL, Devabhaktuni SR, Dandamudi G. Hisbundle pacing in heart failure—concept and current data[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2019, 16(1): 47-56.
 - 31. Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of permanent his bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): 1-11.
 - 32. Cescau A, Aelst LNL, Baudet M, et al. High body mass index is a predictor of left ventricular reverse remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: BMI and LV remodelling[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(4): 686-689.
 - 33. Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1998-2009.

本文引用: 杨梅, 何荣梅, 富路. 心力衰竭患者左室逆重构的临床研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 479-483. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.036

Cite this article as: YANG Mei, HE Rongmei, FU Lu. Progress in clinical research of left ventricular reverse remodeling in patients with heart failure[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(2): 479-483. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.036