



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102573844 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 11

(21) 申请号 200980160678. 3

(22) 申请日 2009. 05. 20

(85) PCT申请进入国家阶段日
2012. 01. 20

(86) PCT申请的申请数据
PCT/GB2009/050539 2009. 05. 20

(87) PCT申请的公布数据
W02010/133815 EN 2010. 11. 25

(71) 申请人 心脏麦塔波里卡斯有限公司
地址 英国伦敦阿尔伯特王子路北门 46 号

(72) 发明人 H·阿什拉芬 M·P·弗兰尼克斯

(74) 专利代理机构 上海三和万国知识产权代理
事务所 31230

代理人 章鸣玉

(51) Int. Cl.
A61K 31/4458 (2006. 01)
A61P 9/04 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图 6 页

(54) 发明名称

射血分数正常心力衰竭的治疗

(57) 摘要

本发明涉及心舒宁或其药学上可接受的盐在治疗 HF_nEF 中的应用, 以及治疗 HF_nEF 的方法, 包括给予需要治疗的动物有效量的心舒宁或其药学上可接受的盐来治疗所述 HF_nEF。本发明还涉及治疗 HF_nEF 的治疗程序, 包括联合使用或联合给予心舒宁与一种或多种有利于治疗 HF_nEF 或其症状的其他化合物。

1. 心舒宁或其药学上可接受的盐在治疗 HfnEF 中的应用。
2. 如权利要求 1 所述的心舒宁应用,其中,所述心舒宁的形式是药学上可接受的盐。
3. 如权利要求 2 所述的心舒宁应用,其中,所述心舒宁的形式是马来酸盐。
4. 一种治疗 HfnEF 的方法,包括给予需要治疗的动物有效量的心舒宁或其药学上可接受的盐以治疗所述 HFnEF。
5. 如权利要求 4 所述的方法,其中,所述动物是哺乳动物。
6. 如权利要求 5 所述的方法,其中,所述哺乳动物是人。
7. 一种治疗 HFnEF 的程序,包括联合使用或联合给予心舒宁与一种或多种有利于治疗 HFnEF 或其症状的其他化合物。

射血分数正常心力衰竭的治疗

发明领域

[0001] 本发明涉及对左心室 (LV) 射血分数正常心力衰竭综合征 (HF_nEF) 的治疗。

[0002] 发明背景

[0003] 收缩功能受损心力衰竭 (HF) 治疗的重大进展改善了生活质量、提高了存活率。然而发现多达 50% 的有 HF 临床证据的患者其左心室射血分数相对正常 (或近乎正常), 左心室 (LV) 射血分数正常心力衰竭综合征 (HF_nEF) 也称为左心室射血分数保留心力衰竭综合征 (HF_pEF)。HF_nEF 患者占住院患者的比例和心力衰竭死亡率快速增长。

[0004] 尽管通常的 EF、HF_nEF 患者表现出的 LV 收缩功能障碍轻微, 但大多数患者主要是 LV 主动舒张和 / 或被动充盈异常的疾病。然而静息时测得的主动舒张和充盈数据与症状和运动能力的相关性差, 因此目前对 HF_nEF 还没有超声心动图的金标准诊断试验。有效的心室充盈来自 LV 的高能量依赖性主动舒张和被动充盈, 而被动充盈依赖于 LV 的负荷状况及固有 (被动) 性质。由于这二种参数在运动期间因交感神经活跃而变化显著, 因此用这些静息时的参数来预测运动能力和症状效果不佳并不是出乎意外的。

[0005] 在 Hunt T 等, “成人慢性心力衰竭诊断和处理的 ACC/AHA 2005 最新指南”, 2005, 4. 3. 2 章节 (可从 [www. acc. org](http://www.acc.org) 获得) 中讨论了 HF_nEF 患者的治疗。

[0006] 心舒宁 (2-(2, 2- 双环己基乙基哌啶) 是一种熟知的抗心绞痛药物, 其主要借助使心脏游离脂肪酸代谢转变成葡萄糖的能力而发挥作用, 这是一种较节能的方式。

[0007] W0-A-2005/087233 公开了采用心舒宁治疗慢性心力衰竭 (CHF), CHF 是初始的缺血刺激影响所致, 或 CHF 是初始的非缺血刺激影响所致。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明的第一方面, 提供治疗 HF_nEF 的方法, 包括给予需要治疗的动物有效量的心舒宁或其药学上可接受的盐来治疗所述 HF_nEF。所述动物优选哺乳动物, 最优选人。

[0010] 本发明的第二方面, 提供用于治疗 HF_nEF 的心舒宁或其药学上可接受的盐。

[0011] 本发明的第三方面, 提供治疗 HF_nEF 的治疗程序, 包括联合使用或联合给予心舒宁或其药学上可接受的盐与一种或多种有利于治疗 HF_nEF 或其症状的其他化合物, 例如, 利尿剂、血管紧张素阻断剂或钙通道阻断剂。

[0012] 附图的简要说明

[0013] 图 1 显示与 HF_nEF 患者和对照组的有氧运动能力 (VO₂max) 相关的变量。

[0014] 图 2 显示 HF_pEF 患者俯卧躺在 ³¹P 表面线圈 (surface coil) 上的 MR 图像 (分图 A) 和来自左心室的相应局部 ³¹P MR 波谱图 (分图 B)。分图 C 是 HF_pEF 患者和对照组各自的 PCr/γ-ATP 比值。

[0015] 图 3 是进行确定能量缺乏致病作用和评价心舒宁对 HCM 心肌能量状态影响的研究流程图。

[0016] 图 4A-4D 显示 HCM 和对照组的基线数据, 更具体地说:

[0017] 图 4A 显示最大氧耗 (VO₂ 峰) 结果;

[0018] 图 4B 显示心室舒张期充盈结果 (nTTPF, 按心率时间对最大充盈标准化

(normalized for heart rate Time To Peak Filling)),并显示HCM患者的PCr/ATP比值(心肌能量状态的一种衡量值)低于对照组;

[0019] 图4C是HCM患者³¹P心脏图像的一个例子,其中,点C指出磷线圈(phosphorus coil)的中心;VOI为受关注的三维像素(容量元素voxel);2,3-DPG表示2,3-二磷酸甘油酸酯;PED,磷酸二酯;PCr,磷酸肌酸; α 、 β 、 γ 表示ATP的三个磷核,显示nTTPF(LV主动舒张速率的一种衡量值)在对照组运动时基本上无变化但HCM患者异常缓慢;和

[0020] 图4D显示心肌能量结果(PCr/ γ ATP比值),显示HCM患者的运动能力(VO₂峰)低于对照组。

[0021] 图5A和5B分别显示安慰剂和心舒宁对最大氧耗(VO₂峰)的影响, $p = 0.0003$;对心肌能量(PCr/ γ ATP比率)的影响, $p = 0.003$, p 值表示心舒宁与安慰剂反应之间有显著差异。用心舒宁时VO₂峰(运动能力)提高(图5A)。心舒宁改善PCr/ATP比值(心脏能量状况),但安慰剂组无变化(图5B)。

[0022] 图5C和5D显示安慰剂组(5C)和心舒宁组(5D)中nTTPF变化, $p = 0.03$, p 值表示心舒宁与安慰剂反应之间有显著差异。安慰剂组nTTPF(LV主动舒张速率的一种衡量值)的基线和治疗时异常延长。点线显示健康对照组的此种反应。心舒宁(图5D)使患者的此反应正常化而类似于健康对照组中所见(也用点线表示)。

[0023] 图5E和5F说明使用心舒宁使纽约心脏病协会(NYHA)(呼吸急促)评分降低(改善)(5E),使用心舒宁时明尼苏达心力衰竭患者生活质量问卷评分降低(=生活质量改善)(5F)。

[0024] 图6说明在HCM病理生理机制中能量缺陷的致病作用。

[0025] 发明详述

[0026] 本说明书实施例1中报告的研究发现a)HF_nEF患者表现为静息时PCr/ATP比率显著降低,表明心肌能量“储备”受损,和b)患者运动时需要能量的主动舒张的舒张期延长(对照组缩短),患者的心脏收缩功能衰竭也加重。这些异常一起导致运动时心博量降低。还发现HF_pEF患者运动时出现变时性机能不全(chronotropic incompetence)。

[0027] 这些发现与实施例2报告的肥厚型心肌病(HCM)患者研究中的发现密切相关。实施例2的研究也证明药物心舒宁治疗HCM患者有效。因为HF_nEF与HCM的病理生理学机制相关,本发明人根据心舒宁治疗HCM有效而可以预测该同一药物将是治疗HF_nEF的有效治疗剂。

[0028] 在本发明的诸方面内容中,心舒宁以心舒宁盐的形式存在,优选马来酸盐。心舒宁可以点滴剂量使用,以达到有治疗作用而无毒性的血浆心舒宁水平(Kennedy JA, Kiosoglous AJ, Murphy GA, Pelle MA, Horowitz JD. “分离的大鼠心脏低流速缺血/重灌注期间心舒宁和羟苯甘氨酸对心肌功能和代谢的作用”, J cardiovasc Pharmacol 2000, 36(6):794-801)。一般患者的典型剂量是每日100mg-300mg,然而对于心舒宁代谢缓慢的患者更小剂量可能更适合。

[0029] 本发明可采用生理上可接受的制剂,如心舒宁化合物的盐。此外,可将其配制成以方便形式给药的药剂,因此本发明的范围也包括采用该药剂与一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂的方便形式的混合物。较佳地,所述载体应是“可接受的”,意味着与该制剂的其它组分相容并对其接受者无害。可将该制剂配制成口服、口含、胃肠道外、静脉内或直肠

内给药的剂型。此外或另一种选择,可将该制剂配制成更方便的剂型,如片剂、胶囊、糖浆、酞剂或任何其他已知的口服剂型。

[0030] 现通过以下非限制性实施例说明本发明。

[0031] 实施例 1

[0032] 评价左心室舒张和血管-心室耦联的运动相关变化,是否为左心室(LV)射血分数(HFnEF)正常(或保留)的心力衰竭患者运动能力受限的作用机制,和心脏能量受损是否是这些异常的基础。

[0033] 此项研究包括 37 名 HFnEF 患者和 20 名匹配的对照者。用多重采集门控扫描(Multiple Uptake Gated Acquisition scanning)评估静息和运动时的血管-心室耦联(VVC)及达到最大 LV 充盈的时间(nTTPF, LV 主动舒张的一种衡量值)。用 ^{31}P 磁共振波谱评估心脏能量状况(PCr/ATP 比值)。患者和对照者静息时的 nTTPF 和 VVC 相似。患者的心肌 PCr/ATP 比值低于对照组(分别为 1.57 ± 0.52 与 2.14 ± 0.62 ; $P = 0.003$)。患者的 VO_2max 低于对照组(分别为 $19 \pm 4\text{ml/kg/分钟}$ 与 $36 \pm 8\text{ml/kg/分钟}$; $P < 0.001$)。极限运动时患者的心率增加少于对照组(分别为 52 ± 16 与 $81 \pm 14\text{bpm}$; $p < 0.001$),亚极限运动时患者的心博出量和心输出血量的相对变化低于对照组(分别为 0.99 ± 0.34 与 1.25 ± 0.47 , $P = 0.04$; 1.36 ± 0.45 与 2.13 ± 0.72 , $P < 0.001$)。对照组运动时的 nTTPF 减少而患者增加(分别为 -0.03 ± 12 秒与 $+0.07 \pm 0.11$ 秒; $P = 0.005$)。对照组运动时 VVC 降低而患者无变化(分别为 -0.01 ± 0.15 与 -0.25 ± 0.19 ; $p < 0.001$)。心率、VVC 和 nTTPF 均是 VO_2max 的独立预测因子。

[0034] 方法

[0035] 患者

[0036] 该研究包括预期从心力衰竭诊所募集的 37 名患者。也研究了 20 名无心脏病史或糖尿病的年龄-性别相匹配的健康对照组。给参加研究的人做的临床检查有:12 道心电图、肺功能试验、超声心动图、运动代谢试验、放射性核素心室造影术,小部分人作心脏 ^{31}P MRS 研究,以评估心脏能量状况。所有对照者的心血管检查、12 道心电图和超声心动图正常。HFnEF 患者按照 ACC/AHA 推荐的标准(1)定义:i)具有心力衰竭的症状和体征,ii)射血分数 $\geq 50\%$,iii)无心瓣膜异常。此外还规定,患者应该有 iv)运动代谢试验时其 VO_2max 低于用气体交换模式预测的年龄和性别的(VO_2max)的 80%,表明(运动)受限为心脏原因,v)正式肺功能试验时没有肺病的客观证据和/或运动时没有动脉(血氧含量)失饱和并且运动高峰时的呼吸储备 $\geq 15\text{L}$ 。选择此定义是为了以强有力的证据表明患者的运动受限源于心脏而不是心脏以外的因素,这样就不会因规定存在静息时的舒张异常而仓促判断有潜在的病理生理状况,因为健康老人也常存在轻度舒张异常而 HFnEF 证据明确的患者通常不存在中等至严重的静息时舒张异常。排除窦性心律以外的(心律异常)患者。

[0037] 超声心动图检查

[0038] 采用 Vivid 7 型号超声心动图仪和 2.5MHz 探头给参与者做左侧卧位超声心动图检查。心功能的量化按欧洲超声心动图协会的规定进行(2)。用非侵入性一次心搏动技术测定衡量 LV 心肌收缩力的左心室收缩末期弹性模量(Ees)(3)。通过计算 LV 收缩末期压力/心博出量的比值得出衡量整个动脉树硬化度的动脉弹性模量(Ea)。数字化储存研究结果并离线分析。

[0039] ³¹P 心脏磁共振波谱成像 (MRS) 检查

[0040] 以 3- 德斯拉 (tesla) 强度单位的 MRS 作体内心肌能力学检测 (4)。用 Phillips Achieva 3T- 扫描仪、线性偏振传感器及直径 14cm 的接收器 ³¹P 线圈进行 ³¹P 心脏磁共振波谱检查。136 次平均和 512 份样品的回波时间为 10000 毫秒 (ms)。通过 ECG 门控和设置激发延迟获得舒张期数据。扫描时间共 23 分钟 (5)。用 Java 磁共振用户界面 v3.0 (jMRUI) 进行分析。用 PCr 和 γ -ATP 确定 PCr/ATP 比值以衡量心肌能量状况 (6)。缺血性心脏病和糖尿病患者 (N = 7) 被排除在此 MRS 研究之外, 因为已知这些疾病患者的心肌能量状态受到损伤 (7、8)。也将患禁忌症的患者排除在此 MRS 研究之外 (N = 5)。一个患者的波谱图像由于质量差而被排除在此分析之外。3 名对照者患有 MRS 研究的禁忌症。由一名不知道参加者临床状况的研究人员单独地分析数据。

[0041] 放射性核素心室造影术

[0042] 如前人 (9、10) 所述, 以放射性核素心室造影术评估静息时和在踏车测力器上做分级半直立运动时的 LV 射血分数和舒张期充盈状况。获得静息时和运动期间每阶段开始心率稳定 30 秒后的三分钟数据。以心率储备的 50% 工作负荷进行运动。用 LinkMedical MAPS 软件 (太阳微系统公司 (Hampshire, UK)) 分析数据。从舒张活动 - 时间曲线的一阶导数, 计算出左心室舒张末期以每秒钟计的左心室最大充盈速率 (EDC/s) 和收缩末期后按 R-R 间隔标准化的达到最大充盈的毫秒时间 (nTTPF)。静脉抽取血液样品, 称重和计数每次扫描期间的血液 γ 射线活性以校正物理衰减和生理性衰减, 及测定相对容积的变化 (11)。前人已确定在心跳速率高时这些放射核素测定舒张期充盈的有效性 (12)。

[0043] 将所有的门控血液池扫描产生的容积按体表面积标准化, 产生它们各自的指数: 舒张末期容积指数 (EDVI)、收缩末期容积指数 (ESVI)、心搏 (出血) 量指数 (SVI) 和心脏指数。计算出以下指数: a) 动脉弹性模量指数 (EaI) = ESP/SVI; b) LV 收缩末期弹性模量指数 (ELVI) = ESP/ESVI; 和 c) 血管 - 心室耦联比值 (VVC) = EaI/ELVI = (1/EF)-1 (13)。

[0044] 运动代谢试验

[0045] 让所有参加者做采用标准斜坡规程的症状限制的直立跑台运动试验, 同时进行呼吸气体分析 (14)。

[0046] 统计学分析

[0047] 连续变量表示为平均值 \pm SD。用非配对 Student's t- 检验 (2 尾) 评估平均值之间的差异。用 Pearson 卡方检验比较绝对变量。根据双侧检验计算出所有报告的 P 值, P 值 < 0.05 被认为表示有统计学显著差异。用 F 检验测定各数据组的差异。用 Pearson 相关系数 (r) 描述变量之间的关系。该模型包括所有研究对象。单变量分析时将发现与因变量相关的受关注变量包括在逐步线性回归分析中以鉴定自变量。用 SPSS (15.0 版) 进行统计学操作。

[0048] 结果

[0049] 以下表 1-3 和图 1 和 2 提供所获得的结果。

[0050] 图 1 显示与有氧运动能力 (VO_2 max) 相关的变量。

[0051] 分图 A: VO_2 max 与运动导致的 nTTPF 变化呈负相关。

[0052] 分图 B: VO_2 max 与运动导致的血管 - 心室耦联比值呈负相关。

[0053] 分图 C: VO_2 max 与运动导致的心率变化直接相关。实心黑圈表示 HFnEF 患者, 空心

圆圈代表健康对照组。将使用 β 阻断剂的患者排除在该分析之外时,显著性水平相似。

[0054] 在图 2 中,分图 A 显示俯卧于 ^{31}P 表面线圈上的 HFpEF 患者的 MR 图像,分图 B 显示从左心室得到的局部相应 ^{31}P MR 波谱图像。该共振态得自 PCr 和 ATP 的 γ -、 α - 及 β -磷酸基团共振。分图 C 为 HFpEF 患者和对照组各自的 PCr/ γ -ATP 比值。HFpEF 患者的 PCr/ γ -ATP 比值显著低于健康对照组, $p = 0.003$ 。

表 1. 受试者的基线特征

变量	患者 (N = 37)	对照组 (N = 20)	P 值
年龄 -岁数	67±9	63±7	0.51
女性-人数 (%)	28 (76)	10 (50)	0.05
体重指数	30±4	26±5	<0.01
左心室肥大-人数 (%)	19 (51)	5 (25)	0.05
糖尿病- 人数 (%)	4 (11)	0	-
高血压-人数 (%)	27 (73)	0	-
缺血性心脏病-人数 (%)	4 (11)	0	-
NYHA 功能分类-人数			
I	10	0	-
II	18	0	-
III	8	0	-
食物疗法-人数(%)			
利尿剂	10 (27)	0	-
ACE 抑制剂	20 (54)	0	-
ARB	6 (16)	0	-
β-阻断剂	8 (22)	0	-
钙通道阻滞剂	10 (27)	0	-
α-阻断剂	4 (11)	0	-
螺内酯 (安替舒通)	2 (5)	0	-
硝酸盐	3 (8)	0	-
VO ₂ max (ml/kg/分钟)	19±4	36±8	<0.001
呼吸交换速率 (RER)	1.06±0.07	1.13±0.10	0.003
呼吸储备- L/分钟	36±15	43±18	0.16
运动时间-分钟	6±2	7±1	0.03
静息时 HR – 心跳/分	74±14	83±17	0.03

[0055]

	最大 HR- 心跳/分	127±20	166±11	<0.001
	ΔHR – 心跳/分	52±16	81±14	<0.001
	静息时 SBP (mmHg)	138±19	131±23	0.23
	静息时 DBP (mmHg)	81±11	81±12	0.98
	静息时 MABP (mmHg)	100±12	96±15	0.30
	SBP 峰值 (mm/Hg)	182±26	190±30	0.30
	DBP 峰值(mmHg)	81±13	84±10	0.36
	最大 MABP (mmHg)	113±17	114±25	0.91
[0056]	左心室射血分数 - %	64±14	63±6	0.77
	二尖瓣 E-波速率- 米/秒	0.72±0.19	0.61±0.12	0.02
	二尖瓣 A-波速率- 米/秒	0.80±0.20	0.59±0.17	<0.001
	E-波: A-波速率比值	0.96±0.35	1.03±0.32	0.47
	二尖瓣 E-波减速速率-毫秒	274±70	269±73	0.82
	E/E' (中隔)	15±5	11±3	0.003
	E/E' (外侧)	12±4	8±2	<0.001
	Ees	3.07±1.07	2.60±.53	0.09
	Ea	2.22±0.63	2.28±0.48	0.69

[0057] 加減值是平均值 ±SD。当将采用 β 阻断剂的患者排除在该研究之外时,除静息时 HR 外,显著性水平相似 (P = 0.14)。NYHA 指纽约心脏协会 (New York Heart Association), ACE = 血管紧张素转换酶, ARB = 血管紧张素 II 受体阻断剂, BMI = 体重指数, SBP = 收缩压, DBP = 舒张压, MABP = 平均动脉压, LA = 左心房, E/E' = 二尖瓣 E 峰速率与室间隔底部组织 E' 峰速率的比值 (PW-TDI), Ees = 左心室收缩末期弹性模量, Ea = 动脉弹性模量。体重指数 = 体重千克数除以身高 (米) 的平方。

[0058] 表 2. 静息和运动时的 MUGA :

[0059] 舒张期充盈特征,收缩功能,舒张,硬化和心室 - 动脉耦联

[0060]

变量	患者 (N = 37)	对照组 (N = 20)	P 值
心率- 静息时(心跳/分)	71±12	68±15	0.40
心率 -运动时(心跳/分)	97±14	114±11	<0.001
运动时 SBP (mm/Hg)	204±26	198±27	0.45
运动时 DBP (mmHg)	95±15	97±7	0.56
运动时 MABP (mmHg)	132±15	131±9	0.85
射血分数 - 静息时(%)	65±9	64±9	0.61
射血分数 - 运动时(%)	66±9	72±8	0.05
最大排空率 - 静息时(EDC/秒)	382±106	400±90	0.56
最大排空率 - 运动时(EDC/秒)	477±123	563±144	0.04
最大充盈率 - 静息时(EDC/秒)	342±120	321±111	0.54
最大充盈率 - 运动时(EDC/秒)	504±127	602±163	0.02
达到最大充盈的时间 - 静息时(毫秒)	176±80	181±56	0.84
达到最大充盈的时间 - 运动时(毫秒)	246±91	162±80	0.001
相对 Δ 心博出量指数	0.99±0.34	1.25±0.47	0.04
相对 Δ 心排血量指数	1.36±0.45	2.13±0.72	<0.001
相对 ΔE_{LV} - 运动时	1.35±0.50	1.85±0.63	0.01
相对 ΔE_a - 运动时	1.52±0.48	1.28±0.44	0.17
血管-心室耦联比值(VVC) (E_a/E_{LV}) - 静息时	0.57±0.20	0.62±0.22	0.36
血管-心室耦联比值(VVC) (E_a/E_{LV}) - 运动时	0.55±0.19	0.41±0.15	0.01
Δ VVC	-0.01±0.15	-0.25±0.19	<0.001

[0061] 加减值是平均值 \pm SD。当将采用 β 阻断剂的患者排除在该分析之外时,除运动时最大充盈速率外,显著性水平相似 ($P = 0.08$)。EDC = 舒张末期计数。SBP = 收缩压, DBP = 舒张压, MABP = 平均动脉压。相对 Δ 心博出量指数 = $SVi_{\text{运动时}}/SVi_{\text{静息时}}$, 相对 Δ 心排

血量指数 = $COi_{\text{运动时}} / COi_{\text{静息时}}$ 。相对 $\Delta E_{LV}I = E_{LV}I_{\text{运动时}} / E_{LV}I_{\text{静息时}}$ 。相对 $\Delta EaI = EaI_{\text{运动时}} / EaI_{\text{静息时}}$ 。 Δ 血管-心室耦联比值 = $(EaI / E_{LV}I)_{\text{运动时}} - (EaI / E_{LV}I)_{\text{静息时}}$ 。 $\Delta VVC = -0.01 \pm 0.15 - 0.25 \pm 0.19$ 。 < 0.001 。

表 3. $VO_2\text{max}$ 的多变量预测因子

变量	R 平方	P 值
运动导致的 HR 变化 *	0.584	<0.001
运动导致的 VVC 变化 [†]	0.696	0.003
年龄 [‡]	0.728	0.018
运动导致的 nTTPF 变化 [§]	0.769	0.018

[0062]

[0063] * 预测因子： Δ HR；[†]预测因子： Δ HR 和 Δ VVC 耦联比值；

[0064] [‡]预测因子： Δ HR、 Δ VVC 耦联比值和年龄；

[0065] [§] 预测因子： Δ HR、 Δ VVC 耦合比值、年龄和 Δ TTPF。

[0066] 对于某些服用 β 阻断剂的患者变量作多变量分析调整。

[0067] 患者的特征

[0068] HFpEF 患者一般为女性、超重、年龄 67 ± 9 岁，有高血压史，然而经治疗血压良好（患者与对照的收缩压 BP 为 $138 \pm 19\text{mmHg}$ 与 $131 \pm 23\text{mmHg}$ ； $p = 0.23$ ）（参见下表 1）。患者左心室前外侧壁基底组织的多普勒 E/E' （左心室舒张末期压力的一种衡量值）显著高于对照组（15）。患者的 E_{es} 也有高于对照组的倾向（但无显著性差异）。代谢运动试验时 HFpEF 患者的 $VO_2\text{max}$ 显著降低，最大 HR 降低。 $VO_2\text{max}$ 与 Δ HR ($HR_{\text{运动时}} - HR_{\text{静息时}}$) 之间呈正相关 ($r = 0.7, P < 0.001$)（见图 1）。半直立踏车运动时患者的相对心搏量 ($SVi_{\text{运动时}} / SVi_{\text{静息时}}$) 低于对照组（分别为 0.99 ± 0.34 与 1.25 ± 0.47 ； $P = 0.04$ ），相对心输出量也较低（分别为 1.36 ± 0.45 与 2.13 ± 0.72 ； $p < 0.001$ ）（见表 2）。

[0069] 左心室主动舒张

[0070] 通过二尖瓣张开时的主动舒张速率（16）和传递的压力梯度测定 nTTPF。HFpEF 患者与对照组静息时的 nTTPF 相似，运动时对照组的 nTTPF 缩短但患者的 nTTPF 延长（表 2）。 $VO_2\text{max}$ 与 Δ nTTPF ($nTTPF_{\text{运动时}} - nTTPF_{\text{静息时}}$) 之间呈负相关 ($r = -0.4, P = 0.005$)（见图 1）。此外，运动时患者的其它放射核素心室造影舒张期充盈变量如最大充盈速率以及收缩功能参数（如 EF 和最大排空速率）显著低于对照组（见表 2）。

[0071] 左心室收缩功能和血管-心室耦联

[0072] HFpEF 患者与对照组静息时的 VVC 相似。运动时，衡量整个动脉树硬化程度的 LV 动脉弹性模量在患者组和对照组二者中均增高，但患者倾向增高更多。运动时对照组衡量 LV 收缩功能的 LV 收缩末期弹性模量显著增高，但患者的增高实质上较低。因此，运动时患者的血管-心室耦联比值基本上不变，但健康对照组运动时有实质性降低。此外，静息时的 LVEF 和最大排空速率患者与对照组相似，运动时患者的这二种参数均降低。运动时 $VO_2\text{max}$ 与 Δ VVC 之间呈负相关 ($r = -0.6, P < 0.001$)（图 1）。

[0073] 体内心肌能量状态

[0074] 静息时 HFpEF 患者 (N = 24) 的心肌 PCr/ATP 比值显著低于健康对照组 (N = 17), 分别为 1.57 ± 0.52 和 2.14 ± 0.63 , $P = 0.003$ (见图 2)。

[0075] 有氧运动能力的独立预测因子

[0076] 在多变量分析中,用线性回归模式检验作为因变量的 VO_{2max} ,发现运动导致的 HR、VVC 和 nTTPF 改变是 VO_{2max} 的独立预测因子 (见表 3)。

[0077] 讨论

[0078] 主要发现是 :a) HFpEF 患者显示静息时 PCr/ATP 比值显著降低,表明心肌能量“储备”的损伤可能在运动时加重,b) 作为一种推论,运动时患者需要耗能的主动舒张的舒张期延长 (与之相比对照组缩短),伴随不能增强 LV 的收缩功能。这些舒张和收缩功能合并的动力学异常一起导致运动时心博出量降低,c) 这与前人研究证明运动时 HFpEF 患者出现变时性机能不全相符 (17),d) 本研究强调了对 HFpEF 患者作心脏功能全面特征分析的动力学 (而非静止的) 评估的重要性。

[0079] HFpEF 的病理生理学机制已成为要考虑的长期争论的主题。这些患者通常有高血压并显示静息时 LV 主动舒张受损和 / 或左心室被动舒张硬化加重 (18)。这导致许多人断定运动能力受限主要是由于 LV 舒张期充盈受损伤所致,一些人对此采用了术语“舒张性心力衰竭”(19)。然而,舒张功能障碍在健康老人静息时也常见 (20)。而且,在 HFpEF 患者中也几乎普遍地观察到收缩功能特别是长轴收缩功能的“细微”异常,尽管其 LV 射血分数正常 (21)。这导致其他人提出 HFpEF 主要是收缩功能 (障碍) 疾病 (22)。为了比较这两种可能性,我们将 HFpEF 定义为有明确心脏原因的运动受限,用 VO_{2max} (而非采用静息时的舒张参数) 来评估,以避免我们的机理研究偏向选择 HFpEF 患者组。

[0080] 研究很少关注运动期间心脏收缩和舒张功能的动力学变化,然而这是大多数患者所经历的最严重症状。在一项研究中,用非侵入性压力容积环评估了 10 位 HFpEF 患者,并与年龄匹配的对照组作比较 (23)。前者的动脉弹性模量 (对整个动脉树硬化程度的一种衡量值) 提高, LV 收缩末期弹性模量 (对收缩期心室僵化的一种衡量值和左心室收缩状况相对于负荷的独立衡量指标) 提高 (24)。虽然静息时患者不普遍存在舒张异常,但在握力试验时表现出显著差异。健康受试者 LV 主动舒张速率提高但患者减慢 (25)。同一组的另一项研究表非洲加勒比 (Afro-Caribbean) 高血压患者的运动相关症状看来与运动时的变时性功能不全和血管扩张储备不足强烈相关 (26)。

[0081] 本研究检验了更多的生理学相关运动形式 (腿部运动动力学) 期间相当大部分患者运动受限的病理 - 生理学机制和预测因子。左心室的收缩和舒张功能二者都有显著的动力学异常,患者的最大运动 HR 降低。运动能力损伤的独立预测因子有 :运动时心室 - 动脉耦联异常,运动时的 HR 反应降低和运动时 LV 主动舒张速率“反常地”减慢 (表现为 nTTPF 延长)。尽管这些观察相对稳健,但要确定这些变化是否适当或不适当仍充满挑战。预测 HFpEF 患者运动能力变时性反应受损的独立价值充分体现了这种挑战。例如,运动时 VO_{2max} 主要由心输出量所决定,后者简单地讲由 HR 和 SV 所产生。在此基础上,HR 受损导致有害结果似乎是合理的。然而在主动舒张深度减慢和 LV 被动舒张僵化加重的背景中,通过增加 SV 和减少心肌能量负载使舒张充盈期延长预计可能是有益的。这部分解释了 β 阻断剂治疗肥厚型心肌病 (-HFpEF 的典型病因) 有效的原因 (27)。后者也似乎是真的,因为已证明心房起搏所致的心率加快减少了 HFpEF 患者仰卧静息时的心博量和心输出量 (28)。然而,尽

管舒张充盈时间延长,但我们的患者在亚极限运动时 SV 相对变化较低。然而,通过限制 HR 而提高心肌工作负荷的失败,可能代表了能量储备有限的心脏过度节约能量的一种策略。最后,另一种解释是不适当的变时性反应仅仅是一种结果和 / 或促进了心力衰竭 (29)。收缩性心力衰竭通常存在这种功能不全,它部分是迷走神经张力受损的一种表现 (30)。显然,作出进一步研究以评估心率在 HFpEF 患者运动受限中是否起着致病作用将是重要的,因为如果是这样,可顺应心率敏感性起搏。

[0082] 当解释 HFpEF 的血管 - 心室耦联受损的致病作用时提出了同样的问题。本研究中的患者有高血压史,但用抗高血压药 (大多数情况包括血管扩张药) 治疗效果良好,因此静息时的血压和动脉弹性模量不显著高于对照组。与先前的研究 (31) 相一致,静息时患者的 LV 收缩末期弹性模量 (收缩力或心肌收缩僵化的一种衡量值) 有较高的倾向虽然未达到显著程度。运动时患者的动脉弹性模量提高倾向大于对照组 (推测反映了大动脉僵化程度加重较大)。然而,虽然运动时左心室收缩末期弹性模量几乎是对照的二倍,但只有 35% 的患者提高;因此运动时 33% 的对照者 VVC 降低但患者不变。这些发现表明运动时左心室收缩状态生理性增加变迟钝。与心率一样,这些变化可解释为不适应性或适应性变化。可以认为,对于疾病的“相对高负荷”不能足够地增强收缩功能因而不能优化心脏能效是促进 HFpEF 的因素。另一方面, LV 收缩末期弹性模量的小幅提高将减少能量已受约束的心脏对能量需求的绝对增加,代价是心输出量的动力学增加受损。

[0083] 对这些观察加以综合,我们推测能量动力学受损可能是运动时 LV 主动舒张减慢以及不能加强 LV 收缩功能的原因。为了提高这种假设被普遍接受的可能性,我们通过排除已知心脏能量缺陷原因 (缺血性心脏病和糖尿病) 的患者,确实地避免我们的研究产生偏差 (32、33)。然而,静息时 HFpEF 患者的 PCr/ATP 比值基本上仍低于对照组。患者的 PCr/ATP 比值较低表明静息时高能磷酸储备减少 (34、35)。虽然获得心脏 MRS 信号所需要的时间已预先排除了测量运动时的高能磷酸状态 (所需时间),但有可能任何基础性能量损伤将动态性加重。这种能量损伤的动态性加重可解释 nTTPF 所表现的需要能量的主动舒张期延长。然而,心率变慢和 LV 收缩末期弹性模量升高较差可能代表限制心脏能量动态需求的策略。静息时能量缺陷的原因可能与胰岛素耐受 (36)、因衰老而线粒体功能受损 (37) 和神经内分泌活动及底物代谢异常 (38) 有关。这种观察提供了一种原理,可用以评估通过应用改变的心肌 (代谢) 底物 (39) 提高心脏能量状态的“代谢药物”的治疗价值 (40)。

[0084] 研究的局限性

[0085] 放射性核素运动方案包括要求受试者维持 HR 于 HR 储备的 50%,超过他们静息时的 HR。由于此 HR 储备按最大 HR 速率校准,则患者的绝对工作负荷较低。在工作负荷相同时比较患者是不适宜的,因为这将代表患者的工作负荷相对较高。然而,大多数的 SV 变化发生在运动的第一阶段,后续的心输出量增长主要是由于 HR 的提高 (41)。一小部分患者使用 β 阻断剂,可能影响他们的心血管对运动的反应,然而,当将这些患者排除在分析之外时,发现显著性水平仍然不变。此外,一些患者服用钙通道阻滞剂,然而这些药物都作用于外周 (高血压服用的二氢吡啶),因此预期其不会影响心肌。理想地我们喜欢测量运动时的心肌能量,然而研究运动时的心脏 MRS 目前更具挑战性,所以在 NR 扫描监控中我们试图复制同样的动态腿部运动。MRS 和放射性核素研究还要求有规律的心律,因此将房颤患者排除在此研究之外。相反,放射性核素研究的长处在于它们提高了对较高心率的时间分辨率。

这消除了混杂的 E:A 融合,因为用运动超声心动描记术时它常常发生。对于没有 E:A 融合的患者亚组,放射性核素研究不能研究 HFpEF 的系统性偏差机制。

[0086] 结论

[0087] HFpEF 患者有静息时心肌能量状态异常,当其动态加重时可能导致运动时主动舒张异常和不能提高 LV 收缩末期弹性模量。此外患者运动时的变时性反应显著受损。HFpEF 患者运动能力的独立预测因子是运动导致的主动舒张、心率和心室-动脉耦联的变化。

[0088] 实施例 2

[0089] 进行本研究以确定能量缺陷对 HCM 的致病作用和评价心舒宁对 HCM 心肌能量状态的影响。

[0090] 本研究得到南伯明翰科学研究伦理委员会的批准,研究遵守赫尔辛基宣言概述的原则。所有的研究参加者提供书面的同意书。本研究采用随机双盲安慰剂对照平行分组设计,时间最少 3 个月。图 3 提供本研究的流程图。预定的主要终止点为达到最大氧耗 (V_{O_2} 峰值) 时。预定的次要终止点视症状状况、静息时心肌能量状态 (PCr/ γ -ATP 比值) 和静息时及运动时的舒张功能 (nTTPF) 而定。募集了年龄性别相似的 33 名对照者与 HCM 患者的基线数据作比较。所有对照者没有任何心血管病史或症状, ECG 和超声心动图正常 (LVEF $\geq 55\%$)。

[0091] 2006-2008 年,从英国伦敦大学心脏病医院、医学院伦敦医院和伯明翰伊莉莎白女皇医院的心肌病临床诊所募集患者。入选标准是年龄 18-80 岁有症状的 HCM 患者 (主要症状是呼吸急促), 窦性心律, 最大 V_{O_2} 降低 (低于其年龄和性别预计的 75%), 静息时无明显的 LVOT 阻塞 (斜率 $< 30\text{mmHg}$)。排除的标准是存在心外膜冠状动脉疾病、肝功能试验异常、伴随服用胺碘酮或选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂 (由于潜在的与心舒宁的药物相互作用), 外周神经疾病和可能分娩的妇女。也排除糖尿病患者以维持本研究的盲法, 因为心舒宁可能导致这类患者血浆葡萄糖降低而需要减少抗糖尿病治疗药物用量而被知晓。将 46 名一直同意的符合这些全部标准的患者募集到此研究中。

[0092] 给患者作以下一些试验和评估。

[0093] 心肺运动试验

[0094] 用每次研究前经过校正的 Schiller CS-200 Ergo-Spiro 运动仪进行此试验。受试者先作肺呼吸量测定, 然后进行症状限制的直立跑台运动试验, 该直立跑台运动试验采用标准的斜坡规程 (ramp protocol), 同时进行呼吸气体分析 (Bruce RA, McDonough JR. “筛检心血管疾病的应急试验”, Bull N Y Acad Med 1969 ;45(12) :1288-1305 ;Davies NJ, Denison DM. “单用质谱法检测代谢气体交换和每分钟交换体积”, Respir Physiol 1979 ; 36(2) :261-267)。峰值氧耗量 (V_{O_2} 峰) 定义为运动期间所达到的最大氧耗量 V_{O_2} , 表示为 ml/分钟/kg。

[0095] 症状的评估

[0096] 所有 HCM 患者填写明尼苏达心力衰竭患者生活质量问卷调查表并作 NYHA 类别评估。

[0097] 经胸壁超声心动图检查

[0098] 采用 GE Healthcare 的 Vivid 7 超声心动图仪和 2.5-MHz 探头给参加者作左侧卧位超声心动图检查。用标准的 4 心腔和 2 心腔尖探头获得静息时的扫描图。用双平面超

声心动图测得 LV 容量,从改良 Simpson' 公式得出左室射血分数 LVEF(Lang RM,Bierig M, Devereux RB 等。“推荐作心室定量测定:美国超声心动图指南和标准委员会和心室定量测定编写小组的报告,与欧洲心脏病协会的分支-欧洲超声心动图协会合作开发”, J Am Soc Echocardiogr 2005 ;18(12) :1440-1463)。用多普勒脉冲波(测得的)样品容积评估静息时的左室流出道压差 LVOTO。

[0099] 放射性核素心室造影术

[0100] 用标准技术的平衡 R- 波心血池闪烁照相术评估静息时和在踏车测力器上作分级半直立位运动时的舒张期充盈情况 (Atherton JJ, Moore TD, Lele SS 等。“慢性心力衰竭舒张期心室的相互作用”, Lancet 1997 ;349(9067) :1720-1724 ;Lele SS, Macfarlane D, Morrison S, Thomson H, Khafagi F, Frenneaux M。“冠状动脉疾病和轻中度心脏收缩功能障碍患者运动能力的测定,心率和舒张期充盈异常的作用”, Eur Heart J 1996 ;17(2) :204-212)。检测静息时和运动(心率储备的 50%)时,左心室在舒张末期以每秒钟计的最大充盈速率(EDC/s)和收缩末期后按 R-R 间隔标准化的达到最大充盈的毫秒时间(nTTPF)。前人已确定在心跳速率高时这些放射性核素测定舒张期充盈的有效性 (Atherton 等 ;和 Lele 等,见上文)。

[0101] ³¹P 心脏磁共振波谱学 (MRS) 检查

[0102] 用 Phillips Achieva 3T- 扫描仪以 3- 特斯拉 (tesla) 强度单位的 MRS 进行心肌能量学体内检测 (Shivu GN, Abozguia K, Phan TT, Ahmed I, Henning A, Frenneaux M。“心肌正常和肥厚型心肌病心肌能量状态的 ³¹P 磁共振波谱成像体内检测:使用 3T 的经验”, Eur J Radiol 2008)。用 Java 磁共振用户界面 v3.0 (jMRUI) 进行分析 (参见 Naressi A, Couturier C, Castang I, de Beer R, Graveron-Demilly D。“用于 MRUI 的基于 Java 的图形用户介面,体内/医学磁共振波谱信号定量测定的软件包”, Comput Biol Med 2001 ;31(4) :269-286)。用 PCr 和 γ -ATP 峰值确定 PCr/ATP 比值以衡量心肌能量状况 (Neubauer S, Krahe T, Schindler R 等。“扩张型心肌病和冠状动脉疾病的 ³¹P 磁共振波谱图。心力衰竭时心肌高能磷酸代谢的变化”, Circulation 1992 ;86(6) :1810-1818)。由不知参加者临床状况的研究人员分析数据。用 Carmo-Rao 比例评估信噪比。HCM 患者 ³¹P MRS 波谱图像的典型示范例见图 4C 所示。

[0103] 调停

[0104] 按照基线研究,以双盲法将患者随机分配到接受心舒宁 (n = 25) 或安慰剂 (n = 21) 100mg OD 治疗组中。开始服药后 1 周和 4 周测定血清心舒宁水平。由知晓情况的医生根据血清水平考虑剂量的调整以获得治疗效果时和避免药物毒性。对于随机分配的用安慰剂治疗的患者,由知晓情况的观察员作出同样的剂量调整以确保研究人员仍不知情。研究结束时如前文所述对患者再作评价。

[0105] 统计学分析

[0106] 用 Window 和 Microsoft Office Excel 2007 的 SPSS 版本 15.0 分析数据,表示为平均值 \pm 标准差 (SD)。如果变量呈正态分布采用非配对 Student' s t- 检验 (2- 尾),如果数据呈非正态分布采用 Mann-Whitney U- 检验 (秩和检验),对心舒宁与安慰剂基线数据之间的连续变量进行比较。用二基线值作为共变量进行 ANCOVA, 检验心舒宁与安慰剂组治疗后差异的显著性。对于主要终止点以 90% 功率和 5% 概率检测 3ml/kg/ 分钟 VO₂ 峰值相

对安慰剂组的变化所需要的样品大小为 44。以 90% 功率和 P 值 < 0.05 鉴定心脏 PCr/ATP 比率的 5% 变化需要 30 名患者。以 0.99 功率和 5% 概率检测 nTTPF \geq 25% 的变化需要 40 名患者。因此, 我们计划研究 50 名患者, 包括中途退出者, 其中 32 名参加 MRS 研究。

[0107] 参加者的特征和治疗方案见下表 1。VO₂ = 最大氧耗, ACE = 血管紧张素转化酶, ARB = 血管紧张素 II 受体阻断剂。

[0108] 表 1: HCM 患者和对照组的临床特征

[0109]

	HCM	对照组	P 值	HCM (心舒宁)	HCM (安慰剂)	P 值
年龄 [岁]	55±0.26	52±0.46	0.2	56±0.46	54±0.64	0.42
人数 (男)	46 (34)	33 (20)	0.64	25 (19)	21 (17)	0.69
心率 [bpm]	69±0.27	82±0.47	<0.001*	69±0.53	69±0.52	0.97
收缩压 [mm Hg]	126±0.64	126±0.44	0.93	123±0.84	130±0.92	0.2
舒张压 [mm Hg]	76±0.25	78±0.34	0.33	74±0.45	78±0.57	0.24
最大 Vo ₂ [ml/kg/分钟]	23±0.12	38±0.24	<0.0001*	22.2±0.2	23.56±0.27	0.42
静息时 nTTPF (秒)	0.17±0.002	0.18±0.003	0.44	0.19±0.003	0.17±0.004	0.52
PCr/γATP 比 值	1.28±0.01	2.26±0.02	<0.0001*	1.27±0.02	1.29±0.01	0.86

[0110]

药物治疗 —人数						
β 阻断剂	17	0	-	10	7	0.21
CC-阻断剂	24	0	-	11	8	0.53
利尿剂	10	0	-	4	5	0.49
ACE 抑制剂	6	0	-	3	2	0.84
ARB	4	0	-	3	1	0.41
华法林	5	0	-	2	3	0.48
抑制素	15	0	-	7	7	0.9

[0111] * 表示有统计学显著差异

[0112] 基线数据 (HCM 与对照组)

[0113] 表 1 显示了所有 HCM 患者与对照组的临床特征和心肺运动试验的结果。两组受试者的年龄和性别匹配良好。HCM 组的心率低于对照组是因所用的药物所致 (β 阻断剂和 / 或钙通道阻滞剂)。

[0114] HCM 患者静息时的心肌 PCr/γ ATP 比值低于对照组 (1.28 ± 0.01 与 2.26 ± 0.02 , $p < 0.0001$) (见图 4A 和 B), 排除用 β 阻断剂治疗的患者后仍然如此 ($p < 0.0001$)。静息时 HCM 患者与对照组的 LV 舒张灵敏标志 nTTPF 相似 (0.17 ± 0.002 秒比 0.18 ± 0.003 秒, $p = 0.44$)。亚极限运动时 (工作负荷达到心率储备的 50% 时) 的 nTTPF, 对照组仍然相对恒定 (从 0.18 ± 0.003 秒变为 0.16 ± 0.002 秒, [nTTPF = -0.02 ± 0.003 秒]), 而患者延长 (从 0.17 ± 0.0032 秒变为 0.34 ± 0.002 秒, [nTTPF = $+0.17 \pm 0.002$ 秒]) $p < 0.0001$ (图 4C)。排除用 β 阻断剂治疗的患者后维持此模式, 与对照相比仍然有显著性差异 ($p < 0.0001$)。与对照组相比患者显示运动显著受限 (23 ± 0.12 比 38 ± 0.24 ml/KG/分钟, $p < 0.0001$) (图 4D)。

[0115] 随机双盲安慰剂对照平行组

[0116] 心舒宁与安慰剂组匹配良好 (见表 1)。只有一个患者 (安慰剂组) 由于顺从性差没完成此研究。心舒宁组副作用限于短暂恶心 (3 人) 和眩晕 (2 人), 安慰剂组治疗第一周期有短暂恶心 (2 人) 和头痛 (1 人)。研究期间无人死亡。

[0117] 心肌能量状况

[0118] 与安慰剂组 (1.29 ± 0.01 至 1.23 ± 0.01) 相比, 心舒宁组 PCr/γ ATP 比值增高 (1.27 ± 0.02 至 1.73 ± 0.02), $p = 0.003$ (见图 5A)。PCr 和 γ ATP 的平均 Cramer-Rao 比值分别为 7.5% 和 10.8%。包括该分析中 3 名 Cramer-Rao 比值大于 20 的患者后, 心舒宁对 PCr/γ ATP 比值的这种影响仍然显著 ($p = 0.02$)。

[0119] 舒张期心室充盈

[0120] 治疗前后运动时安慰剂组显示类似的 nTTPF 延长（分别为 0.17 ± 0.004 至 0.35 ± 0.005 [δ nTTPF 0.18 ± 0.006 秒] 和 0.23 ± 0.006 至 0.35 ± 0.005 秒 [δ nTTPF 0.12 ± 0.006 秒]），而心舒宁组治疗后静息时和运动时 nTTPF 有相似的实质性改善（ 0.19 ± 0.003 和 0.19 ± 0.004 秒 [δ nTTPF 0.00 ± 0.003 秒]），心舒宁与安慰剂反应之间相比 $p = 0.03$ （见图 5B 和 5C）。

[0121] 症状情况

[0122] 心舒宁组 NYHA 分类症状改善的患者比安慰剂组多（60% 比 30%），病情加重的少（8% 比 20%）（ $p < 0.001$ ）。明尼苏达心力衰竭患者生活质量问卷评分显示心舒宁组有改善（评分降低）（从 36.13 ± 0.94 至 28 ± 0.75 ），但安慰剂组无改变（ $p < 0.001$ ）（见图 5D 和 5E）。

[0123] 运动能力（最大氧耗）

[0124] 心舒宁组与安慰剂组的最大 V_{O_2} 基线相似（表 1）。治疗后安慰剂组最大 V_{O_2} 降低 1.23ml/kg/分钟 （从 23.56 ± 0.27 降至 $22.32 \pm 0.27 \text{ml/kg/分钟}$ ），但心舒宁组提高 2.09ml/kg/分钟 （从 22.2 ± 0.2 提高至 $24.29 \pm 0.2 \text{ml/kg/分钟}$ ）， $p = 0.003$ （见图 5F）。

[0125] 结果讨论

[0126] 本研究表明，有症状的 HCM 患者表现为静息时心肌能量缺陷（PCr/ γ ATP 比值降低）。此种缺陷伴有运动时需要能量的舒张早期 LV 主动舒张变慢（nTTPF 延长）。代谢调节剂心舒宁可导致心肌能量显著增强。支持在 HCM 病理生理机制中能量缺陷的致病作用，这种能量增强伴有运动时 HCM 的特征性“反常”nTTPF 延长得以显著正常化。在已用最佳药物治疗的有症状的 HCM 患者中这种生化和生理学改善转变成显著的主观（NYHA 分类和 QoL 评分）和客观（ V_{O_2} ）临床效益（见图 6）。

[0127] 为了所有目的，所有引用的参考文献内容纳入本文作为参考。

[0128] 参考文献

[0129] 1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH 等. “诊断和处理成人慢性心力衰竭的 ACC/AHA 2005 最新指南：美国心脏病学院 / 美国心脏协会关于实践指南的专责小组（更新 2001 年心力衰竭评估和处理准则的写作委员会）的报告，美国胸科医师学院和国际心脏病协会合作开发，第 18 页，肺移植：得到心脏节律协会认可。Circulation. 2005 ;112 :e154-e235.

[0130] 2. Lang RM, Bierig M, Devereux RB 等. “推荐作心室定量测定：美国超声心动图指南和标准委员会和腔室定量测定编写小组的报告，与欧洲心脏病协会的分支 - 欧洲超声心动图协会合作开发”，J Am Soc Echocardiogr. 2005 ;18 :1440-1463.

[0131] 3. Chen CH, Fetters B, Nevo E 等. “人左心室末期弹性模量的非侵入性一次心搏测定”，J Am Coll Cardiol. 2001 ;38 :2028-2034.

[0132] 4. Shivu GN, Abozguia K, Phan TT, Ahmed I, Henning A, Frenneaux M. “(31)P 磁共振波谱体内测定心肌正常和肥厚型心肌病的的心脏能量状况：3T 经验”，Eur J Radiol 2008.

[0133] 5. Naressi A, Couturier C, Castang I, de Beer R, Graveron-Demilly D. “用于 MRUI 的基于 Java 的图形用户界面，体内定量测定 / 医学磁共振波谱信号的软件包”，Comput Biol Med 2001 ;31(4) :269-286.

[0134] 6. Neubauer S, Krahe T, Schindler R 等. “扩张型心肌病和冠状动脉疾病的 ^{31}P 磁

- 共振波谱图像,心力衰竭时心肌高能磷酸代谢的改变”,*Circulation*. 1992 ;86 :1810-1818.
- [0135] 7. Neubauer S, Krahe T, Schindler R 等. “扩张型心肌病和冠状动脉疾病的³¹P 磁共振波谱图像.心力衰竭时心肌高能磷酸代谢的改变”,*Circulation*. 1992 ;86 :1810-1818.
- [0136] 8. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D 等. “II 型糖尿病患者心肌和骨骼肌能量代谢的异常”,*Circulation*. 2003 ;107 :3040-3046.
- [0137] 9. Lele SS, Thomson HL, Seo H 等. “肥厚型心肌病的运动能力,心博量限制的作用、心率和舒张期充盈特征”,*Circulation*. 1995 ;92 :2886-2894.
- [0138] 10. Lele SS, Macfarlane D, Morrison S 等. “冠状动脉疾病和轻中度收缩功能障碍患者运动能力的测定,心率和舒张期充盈异常的作用”,*Eur Heart J*. 1996 ;17 :204-212.
- [0139] 11. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS 等. “慢性心力衰竭舒张期心室的相互作用”,*Lancet*. 1997 ;349 :1720-1724.
- [0140] 12. Bacharach SL GMBJSESE. “静息和运动时的左心室最大射血速率、充盈速率和射血分数框架要求:简要交流”,*Journal of Nuclear Medicine* 20, 189-193. 1979.
- [0141] 13. Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G 等. “年龄和性别影响有氧运动时心室血管的耦联”,*J Am Coll Cardiol*. 2004 ;44 :611-617.
- [0142] 14. Davies NJ, Denison DM. “单用质谱法检测代谢气体交换和每分钟交换容积”,*Respir Physiol*. 1979 ;36 :261-267.
- [0143] 15. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP 等. “多普勒超声心动图和组织多普勒成像在评价左心室充盈压中的临床应用:同时进行多普勒导管插入的比较研究”,*Circulation*. 2000 ;102 :1788-1794.
- [0144] 16. Magorien DJ, Shaffer P, Bush C 等. “从放射性核素血管造影术容积曲线得到的时间间隔、射血速率和充盈速率的血液动力学相关性”,*Am J Cardiol*. 1984 ;53 :567-571.
- Page | 20
- [0145] 17. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD 等. “变时性和血管扩张储备损伤限制了心力衰竭患者的运动能力但保留了射血分数”,*Circulation*. 2006 ;114 :2138-2147.
- [0146] 18. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. “舒张性心力衰竭 - 左心室主动舒张异常和被动僵化”,*N Engl J Med*. 2004 ;350 :1953-1959.
- [0147] 19. Zile MR, Brutsaert DL. “舒张性功能障碍和舒张性心力衰竭的新概念:第 I 部分:舒张功能的诊断、预后和检测”,*Circulation*. 2002 ;105 :1387-1393.
- [0148] 20. Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C 等. “288 位 20-80 岁正常受试者的左心室舒张参数”,*Eur Heart J*. 1995 ;16 :94-105.
- [0149] 21. Yu CM, Lin H, Yang H 等. “舒张期心力衰竭与舒张期功能障碍相分离患者的收缩期异常的研究进展”,*Circulation*. 2002 ;105 :1195-1201.
- [0150] 22. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. “射血分数正常的心力衰竭:是否是真正的舒张功能疾病?”,*Circulation*. 2003 ;107 :656-658.
- [0151] 23. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B 等. “心力衰竭但保留了射血分数的患者合并有心室收缩和动脉僵化:暗示收缩和舒张储备有限”,*Circulation*. 2003 ;107 :714-720.
- [0152] 24. Grossman W, Braunwald E, Mann T 等. “人左心室的收缩状态可从收缩末期的压力-容积关系评估”,*Circulation*. 1977 ;56 :845-852.

- [0153] 25. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B 等. “心力衰竭但保留了射血分数的患者合并有心室收缩和动脉僵化:暗示收缩和舒张储备有限”, *Circulation*. 2003 ;107 :714-720.
- [0154] 26. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD 等. “变时性和血管扩张储备损伤限制了心力衰竭但保留了射血分数患者的运动能力”, *Circulation*. 2006 ;114 :2138-2147.
- [0155] 27. Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M 等. “肥厚型心肌病的舒张功能:与运动能力相关”, *J Am Coll Cardiol*. 1992 ;19 :536-540.
- [0156] 28. Westermann D, Kasner M, Steendijk P 等. “左心室僵化在射血分数正常心力衰竭中的作用”, *Circulation*. 2008 ;117 :2051-2060.
- [0157] 29. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD 等. “变时性和血管扩张储备损伤限制了心力衰竭患者的运动能力但保留了射血分数”, *Circulation*. 2006 ;114 :2138-2147.
- [0158] 30. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. “心脏病患者的心脏副交感神经控制缺陷”, *N Engl J Med*. 1971 ;285 :877-883.
- [0159] 31. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B 等. “心力衰竭但射血分数保留的患者合并有心室收缩和动脉僵化:暗示收缩和舒张储备有限”, *Circulation*. 2003 ;107 :714-720.
- [0160] 32. Neubauer S, Krahe T, Schindler R 等. “扩张型心肌病和冠状动脉疾病的 ³¹P 磁共振波谱图,心力衰竭时心肌高能磷酸代谢的改变”, *Circulation*. 1992 ;86 :1810-1818.
- [0161] 33. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D 等. “II 型糖尿病患者心肌和骨骼肌能量代谢的异常”, *Circulation*. 2003 ;107 :3040-3046.
- [0162] 34. Lamb HJ, Beyerbacht HP, van der LA 等. “高血压心脏病舒张功能障碍与心肌代谢改变相关”, *Circulation*. 1999 ;99 :2261-2267.
- [0163] 35. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP 等. “心力衰竭患者肥厚的心肌中肌酸激酶三磷酸腺苷动力学改变”, *Circulation*. 2006 ;114 :1151-1158.
- [0164] 36. Scheuermann-Freestone M NSCK. “心力衰竭时心肌功能异常与胰岛素耐受相关”, *Cardiovasc J S Afr*. 15, s12.
- [0165] 37. Szibor M, Holtz J. “线粒体的老化”, *Basic Res Cardiol*. 2003 ;98 :210-218.
- [0166] 38. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. “心力衰竭的代谢机理”, *Circulation*. 2007 ;116 :434-448. Page 23.
- [0167] 39. Abozguia K, Clarke K, Lee L 等. “修饰的心肌底物可用于心力衰竭的治疗”, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 ;3 :490-498.
- [0168] 40. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M 等. “用心舒宁调节慢性心力衰竭的代谢:一项短时采用新治疗药物的随机对照试验”, *Circulation*. 2005 ;112 :3280-3288.
- [0169] 41. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS 等. “正常人亚极限和极限直立运动时心博量的调节”, *Circ Res*. 1986 ;58 :281-291.

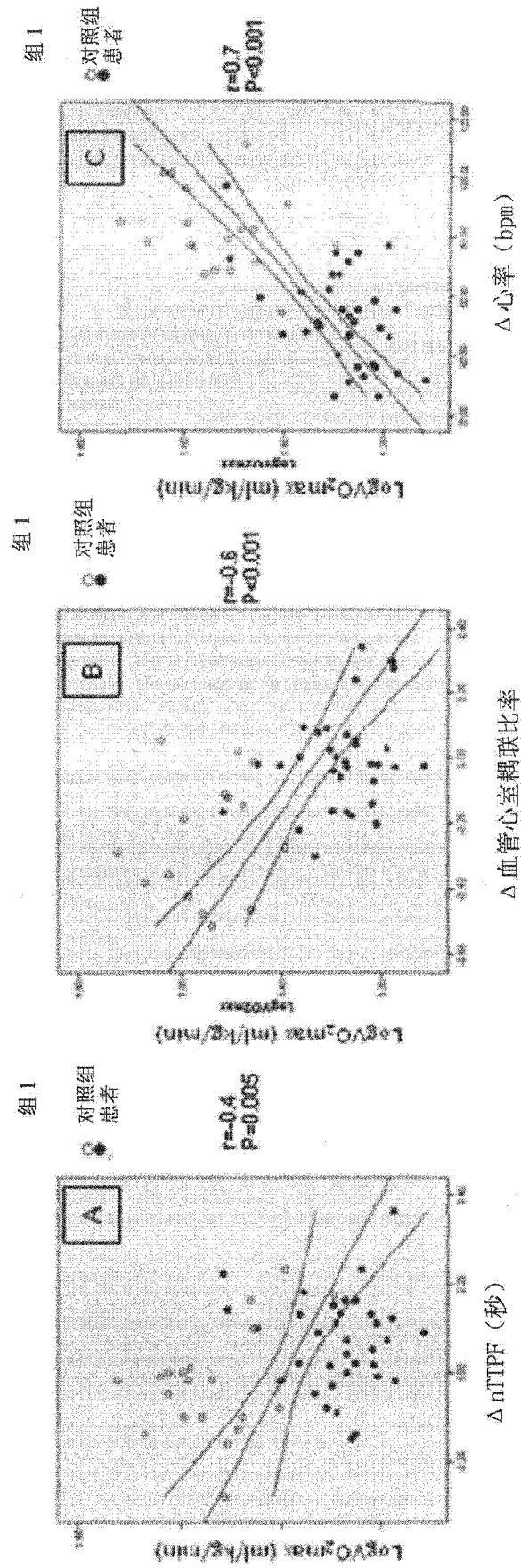


图 1

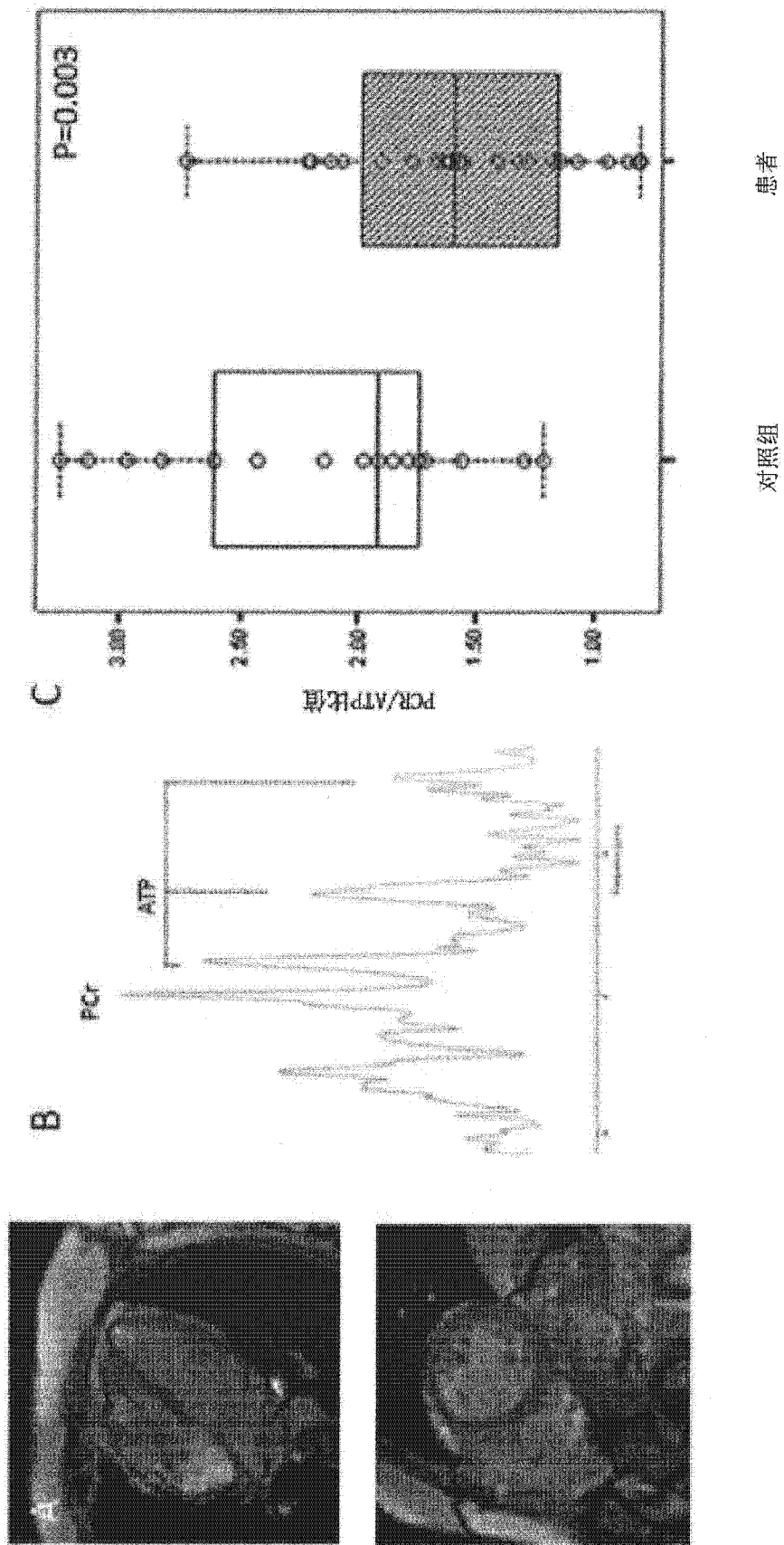


图 2

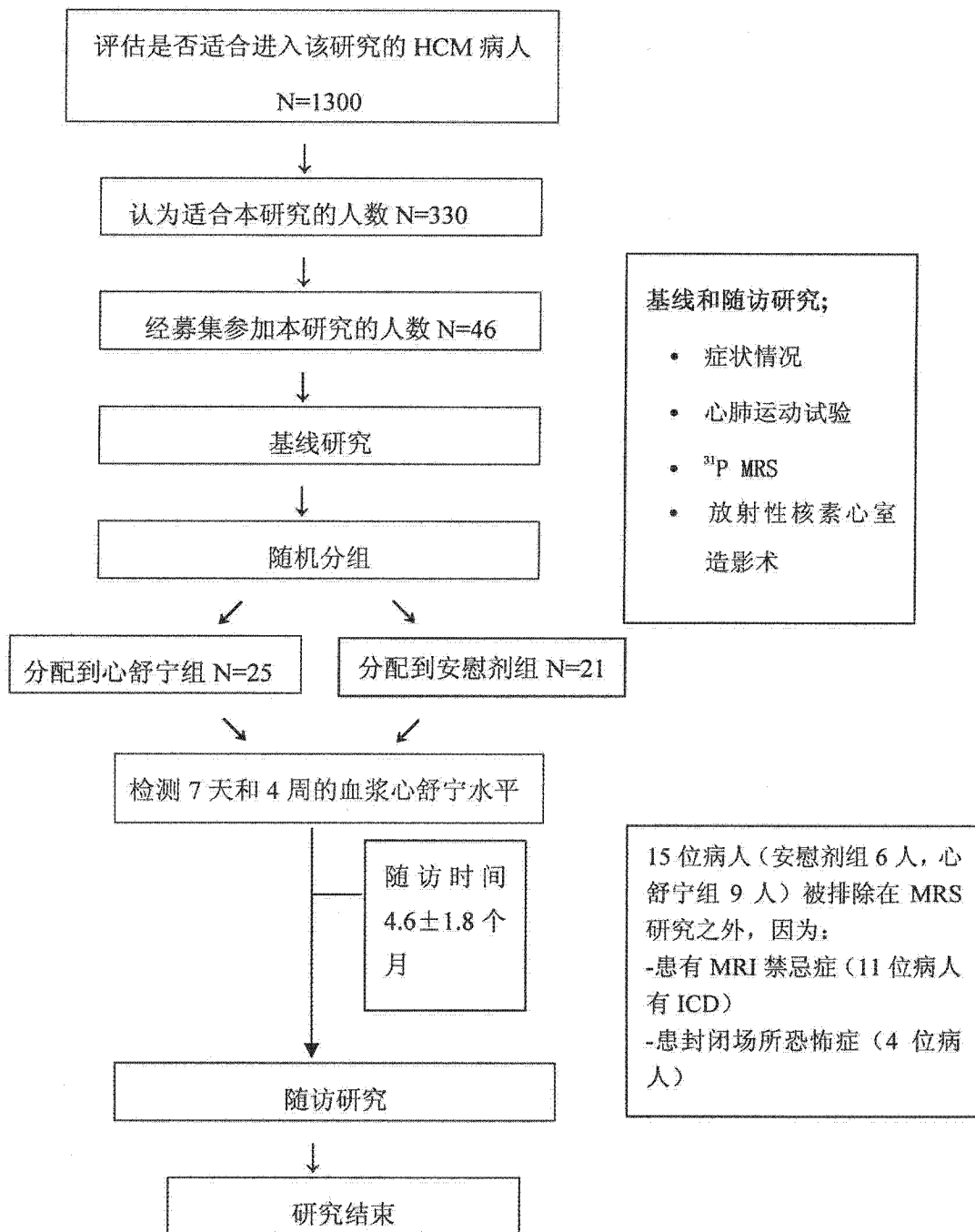


图 3

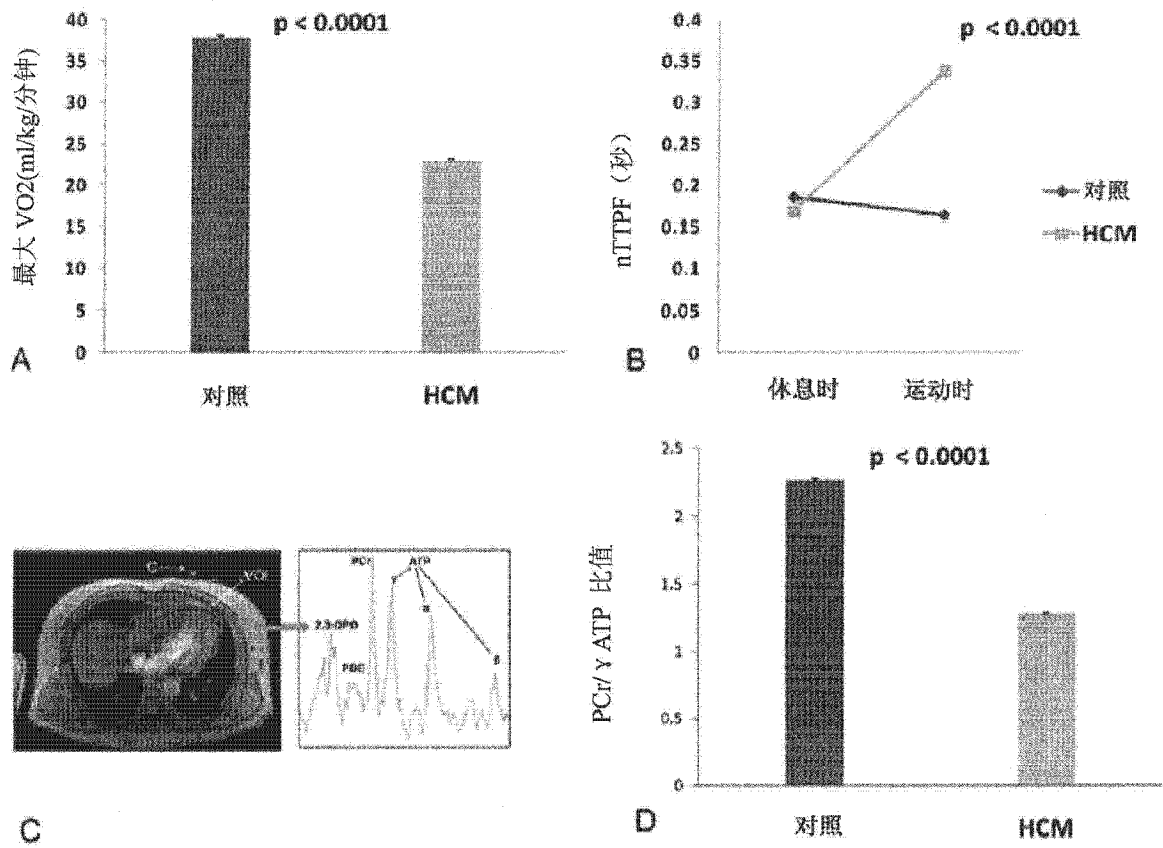


图 4

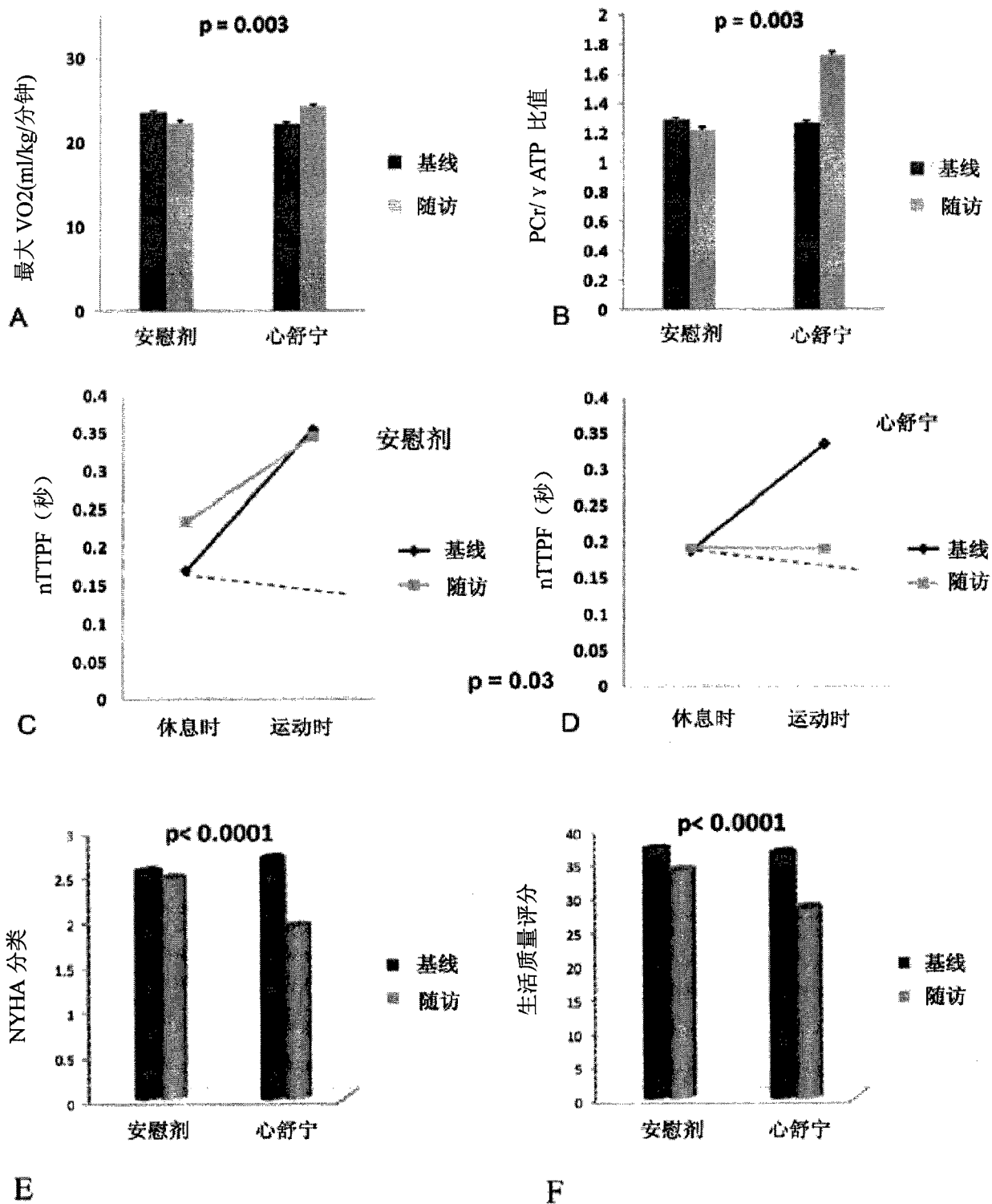


图 5

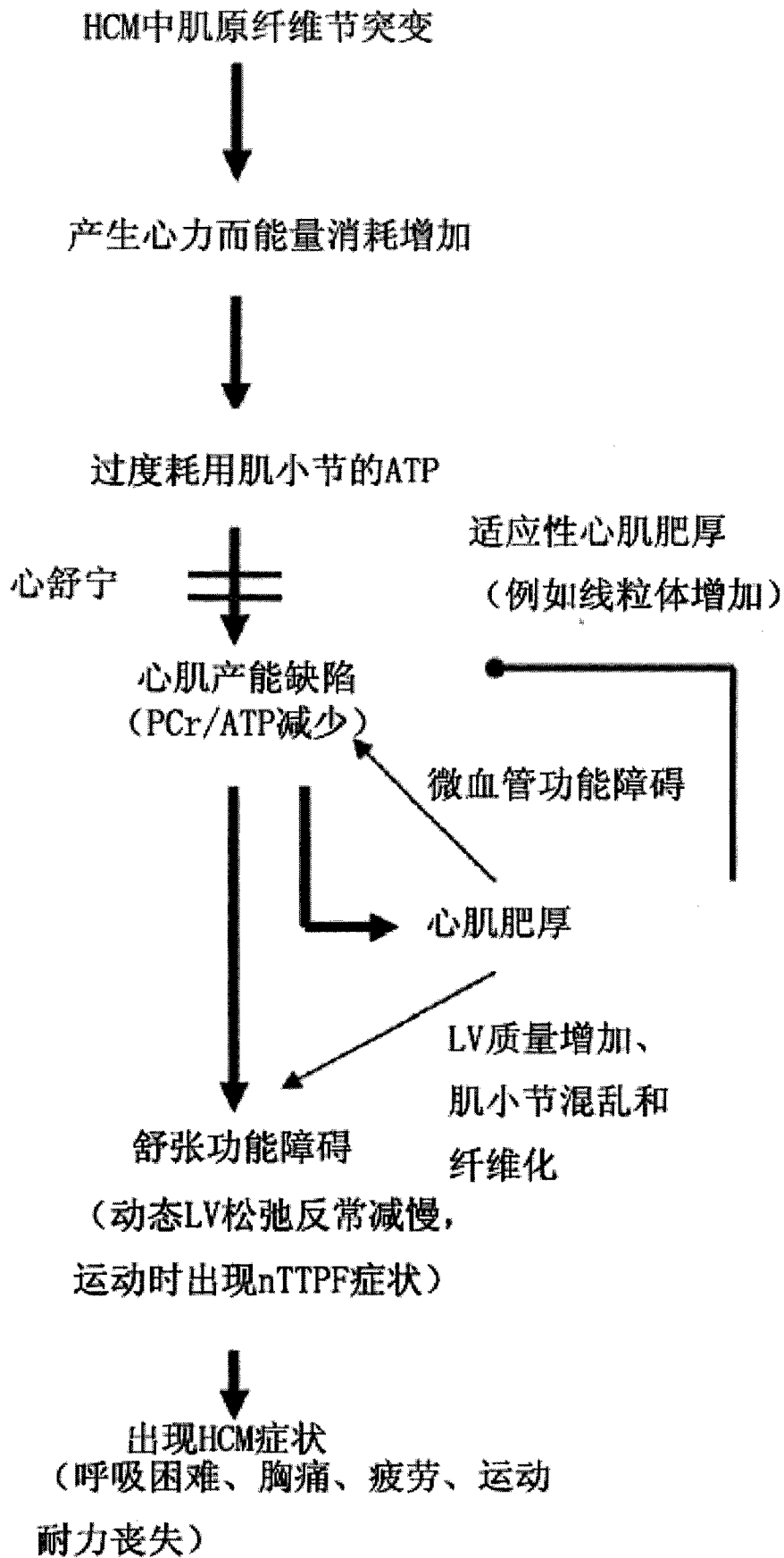


图 6