人工智慧學習在正常收縮分率心臟衰竭(HFpEF)的應用

洪崇烈醫師 /馬偕紀念醫院 心臟科

摘要

正常收縮分率心臟衰竭（HFpEF）是一種異質性臨床綜合症候群具有導致多種臨床表型的多種潛在機制和合併症。這些表型的識別和表徵對於了解HFpEF的精確病理生理學來說非常重要，以確定適當的治療策略，並改善患者的結果。儘管積累的數據顯示了人工智慧（AI）在HFpEF診斷和治療中的潛力 - 使用來自多個維度的臨床、生物標誌物和影像資料進行臨床亞型的分析，當代指南和共識並未將這些納入日常臨床應用當中。未來需要進一步的研究來驗證和證實這些發現，以建立更加標準化的臨床實施方法。

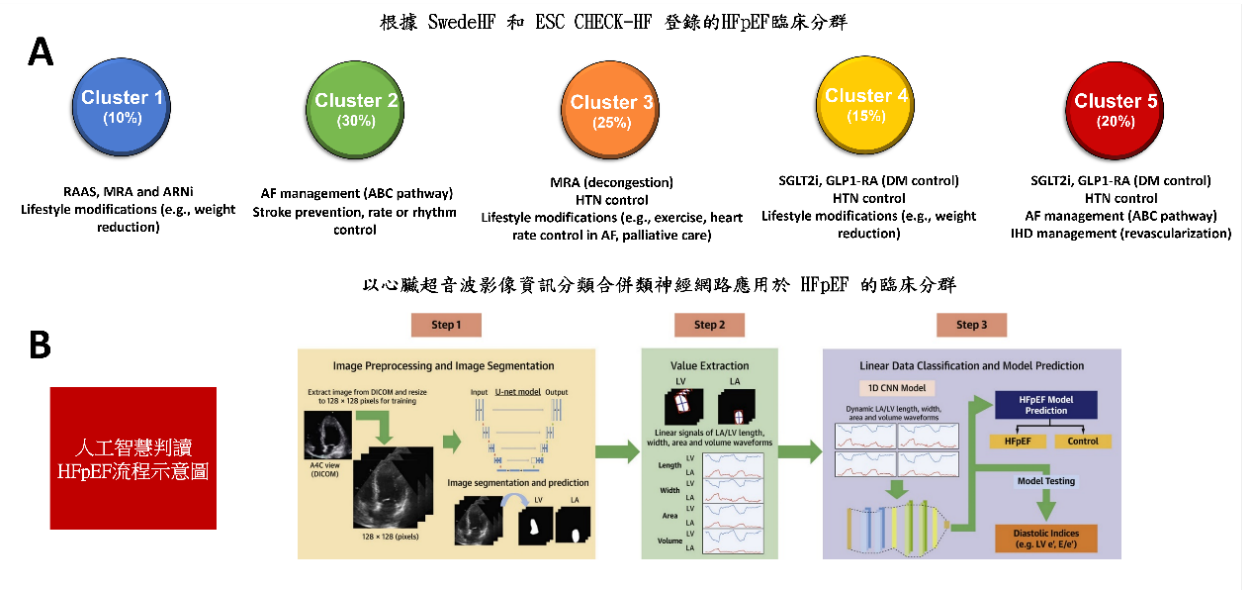
1. 簡介

正常收縮分率心臟衰竭（HFpEF）被診斷為左心室收縮分率 (LVEF) ≥50% 的心衰竭，且仔細排除可能模仿HFpEF的臨床情境後，主要表現在病患於休息時或運動期間的左心室充盈壓力會升高。HFpEF是一種複雜的臨床綜合症候群，不同於其他心血管疾病由特定且單一的診斷測試可以達成，它是由症狀、體徵和其他表現的組合來定義。目前幾乎沒有證據支持傳統藥物療法能有效降低HFpEF的死亡率，例如EMPEROR Preserved試驗中的 empagliflozin 和DELIVER試驗中的dapagliflozin。然而，新興研究表明，治療應根據每位患者存在的具體合併症進行個別化調整和治療策略。心衰竭患者最常見的一些合併症包括冠狀動脈疾病、心房顫動(AF)、肥胖、糖尿病、腎功能不全、和肺動脈高壓。因此，HFpEF可以根據各種標準分為不同的表型，包括潛在的病因、臨床特徵、和合併症[1-6]。詳細的分子信號傳導、基因本體功能分析、 Kyoto Encyclopedia of Genes和基因組途徑的使用也增強了SGLT2抑制劑在臨床實踐中的精確作用機制[7,8]。

2. 臨床資料數據應用情境

由於每天生成的臨床醫療數據量對醫生來說是巨大的，遠遠超越人腦的計算能力，越來越多醫學研究用可互換使用的機器學習 (ML) 和人工智能 (AI) 來識別疾病的亞表型，例如HFpEF。這些方法利用統計算法來分析各種患者特徵之間的複雜關係，並創建不同的聚類來定義HFpEF等疾病的亞表型。多項研究探討了HFpEF與臨床實體之間的關係和合併症。例如，在TOPCAT試驗中，發現相較於沒有住院史的患者，患有HFpEF且之前因心衰竭住院的患者更有可能發生心血管死亡、心衰竭住院或心臟驟停的可能性[9]。這個研究指出，集群分析 (Clustering or Phenomapping) 的使用在處理HFpEF的異質性和亞型分群看起來有較大潛力。

監督學習是一種算法預先標記的數據集上進行訓練，以根據新數據預測結果的技術。以機器學習為例，他用算法在資料中來辨識模式與關係，不依賴於預先標記的數據。潛在類別分析 (LCA) 則是一種基於聚類技術來識別醫學研究中疾病的亞表型。LCA依靠概率模型來描述數據的分佈，用於根據數據從數據中導出聚類到某些潛在類別，並且較少依賴量測距離來尋找聚類。總體來說，這些技術可靠的工具及研究方式來辨別疾病的亞表型，像是HFpEF，也可



圖一

幫助改善診斷、治療、多維的預後，包括以臨床數據、生物標記或臨床影像檢查所產生的數據型資料，包含心臟超音波。在此，我們列出了幾個基於HFpEF人群的人工智能學習和表型分析關鍵的里程碑。判斷HFpEF亞型的一種方法是基於是否存在加速疾病進展的潛在因子或特定情況，也稱為臨床表型分析。與HFpEF表型有關的臨床症狀或合併症，可能具有重要的臨床意義，因為它可能有助於指導針對這些亞型的標靶治療的發展意義。例如，患有HFpEF和肺血管疾病的患者可能會受益於針對肺高壓治療，然而患有HFpEF及代謝障礙的病人可能受益於體重減輕及代謝的管理。此外，有人提出，利尿鈉肽缺乏綜合徵可能存在於某些HFpEF的患者（例如，肥胖相關的HFpEF）。患有這種情況的HFpEF患者則可能會潛在受益於腦啡肽酶抑制劑(Neprilysin inhibitor)的治療，例如 Entresto/ Sacubitril (ARNi)[10]。

舉例，根據 6909 HFpEF來自瑞典心衰竭登錄(SwedeHF)，烏伊爾等人提出了一個五種HFpEF亞型的模型，標記為Cluster 1 和 Clusters 2–5，並經過在 2153 名來自ESC CHECK -HF 登錄表的HFpEF病患的外部驗證，如圖 1A 。Cluster 1 包括合併症負擔較低且植入性設備比例最高的年輕患者。Cluster 2 包括患有 AF 和高血壓但沒有糖尿病的患者。 Cluster 3 包括心血管合併症最多且年齡最長的患者。 Cluster 4 包括肥胖、糖尿病、高血壓患者。Cluster 5 包括年齡較大的且有缺血性心臟病、高血壓和腎功能衰竭的患者；這些患者最常被處方利尿劑。通過這種分類，同一類中的患者可能有更多同質性，這可能助於更有益的醫學治療。年輕低共病群體的事件發生率最低，而老年且患有 AF 的患者和心腎群體的事件發生率最高[11]。

3. 影像學應用情境

心臟成像和心臟結構的測量是診斷HFpEF的關鍵方面，因為這種現象的症狀可能會是非特異性的。非侵入性心臟結構和功能的測量有助於提高診斷準確性和區分HFpEF的亞表型。此外，成像可以排除其他類似於HFpEF的診斷，例如肥厚性心肌病、原發性瓣膜病心臟病、心臟澱粉樣變性和心包疾病。而二維 (2-D) 胸超聲心動圖是最常用的成像方式，先進成像技術，包括心臟磁共振成像和二維散點追蹤心臟超音波，是基於左心室結構與功能，用來辨別獨特的HFpEF表型[11-18]。與標準二維超聲心動圖相比，三維（ 3-D ）超聲心動圖提供

了更可靠和可重複的心室體積、質量和形狀之評估，這些與心臟磁共振成像（CMR）有高相關性[19]。CMR提供全面的形態、功能、灌注、存活率和組織特徵相關之資訊。CMR可以檢測纖維化、脂質含量和能量代謝，使其成為在未來評估疑似CAD以及偵測冠狀動脈微血管疾病有價值的工具(CMD)[20]。幾項研究調查了使用超聲心動圖來識別基於成像的HFpEF表型。舒張功能障礙是HFpEF的一個標誌性特徵，在HFpEF的初始分類中得到很好的採用[21]。一項研究結合使用了二維斑點追踪超聲心動圖和CMR來識別三種基於左心室的結構和功能的不同的表型[21]。這些表型包括左心室肥厚且保留整體縱向應變（GLS），左心房擴大與正常GLS，以及正常左心室和左心房結構但GLS受損。這上述研究發現這些表型與不同的臨床表現和生化特徵相關，可能具有不同的預後意義[11,18,21]。另一項研究使用二維斑點追踪超聲心動圖評估左心房功能並發現HFpEF患者的左心房應變與對照組相比時有顯著降低。研究還發現左心房應變確實與較高的不良事件風險相關，包括住院和死亡率[22]。心臟成像以及心臟結構和功能的測量對於HFpEF診斷至關重要檢測，排除其他診斷，並識別基於影像的表型。儘管二維超聲心動圖仍然是最常用的成像方式，但CMR和3-D超聲心動圖能夠提供心臟結構與功能的更全面的資訊。這些成像技術可能具有重要的預後意義並幫助指導HFpEF患者的治療策略。在我們過去的研究裡，應用心臟超音波的影像技術合併類神經網路（CNN）的人工智慧分類判讀能加速HFpEF的早期分類診斷[23]，如圖 1B 。

4. 結論

HFpEF表型的鑑定和表徵非常仰賴臨床診斷、疾病早期管理和新治療策略的應用。鑑於HFpEF的複雜性，我們需要採取個人化方法來考慮每個患者的潛在機制和合併症的管理，並且可能有助於解決這種具有挑戰性的綜合症的難題。綜合來看，HFpEF的最佳分類和治療策略可以藉由人工智慧的技術加以個人化，針對HFpEF的最佳預防、診斷和疾病管理可以量身定制和個性化，以朝向精準化醫療為導向的臨床治療策略和應用。

參考文獻

1. Gevaert, A.B.; Kataria, R.; Zannad, F.; Sauer, A.J.; Damman, K.; Sharma, K.; Shah, S.J.; Van Spall, H.G.C. Heart failure with preserved ejection fraction: Recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. Heart 2022, 108, 1342–1350. [CrossRef]
2. Vasan, R.S.; Levy, D. Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria. Circulation 2012, 131, 1824–1831. [CrossRef] [PubMed]
3. Reddy, Y.N.V.; Carter, R.E.; Obokata, M.; Redfield, M.M.; Borlaug, B.A. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2018, 138, 861–870. [CrossRef] [PubMed]
4. Pfeffer, M.A.; Shah, A.M.; Borlaug, B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. Circ. Res. 2019, 124, 1598–1617. [CrossRef] [PubMed]
5. Lindman, B.R.; Dávila-Román, V.G.; Mann, D.L.; McNulty, S.; Semigran, M.J.; Lewis, G.D.; de las Fuentes, L.; Joseph, S.M.; Vader, J.; Hernandez, A.F.; et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: A RELAX trial ancillary study. J. Am. Coll. Cardiol. 2014, 64, 541–549. [CrossRef] [PubMed]
6. Samson, R.; Jaiswal, A.; Ennezat, P.V.; Cassidy, M.; Le Jemtel, T.H. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J. Am. Heart Assoc. 2016, 5, e002477. [CrossRef]
7. Almengló, C.; Fu, X.; Flores-Arias, M.T.; Fernández, Á.L.; Viñuela, J.E.; Martínez-Cereijo, J.M.;

Durán, D.; Rodríguez-Mañero, M.; González-Juanatey, J.R.; Eiras, S. Synergism between obesity and HFpEF on neutrophils phenotype and its regulation by adipose tissue-molecules and SGLT2i dapagliflozin. J. Cell. Mol. Med. 2022, 26, 4416–4427. [CrossRef]
8. Wang, A.; Li, Z.; Zhuo, S.; Gao, F.; Zhang, H.; Zhang, Z.; Ren, G.; Ma, X. Mechanisms of Cardiorenal Protection with SGLT2 Inhibitors in Patients with T2DM Based on Network Pharmacology. Front. Cardiovasc. Med. 2022, 9, 857952. [CrossRef]
9. Matthew W Segar, Kershaw V Patel, Colby Ayers, Mujeeb Basit, W H Wilson Tang, Duwayne Willett, Jarett Berry, Justin L Grodin, Ambarish Pandey. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):148-158. doi: 10.1002/ejhf.1621. Epub 2019 Oct 21.
10. Matthew W Segar, Kershaw V Patel, Colby Ayers, Mujeeb Basit, W H Wilson Tang, Duwayne Willett, Jarett Berry, Justin L Grodin, Ambarish Pandey. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):148-158. doi: 10.1002/ejhf.1621. Epub 2019 Oct 21.
11. Matthew W Segar, Kershaw V Patel, Colby Ayers, Mujeeb Basit, W H Wilson Tang, Duwayne Willett, Jarett Berry, Justin L Grodin, Ambarish Pandey. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):148-158. doi: 10.1002/ejhf.1621. Epub 2019 Oct 21.
12. Matthew W Segar, Kershaw V Patel, Colby Ayers, Mujeeb Basit, W H Wilson Tang, Duwayne Willett, Jarett Berry, Justin L Grodin, Ambarish Pandey. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):148-158. doi: 10.1002/ejhf.1621. Epub 2019 Oct 21.
13. Zawadzka, M.M.; Grabowski, M.; Kapłon-Cie´slicka, A. Phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A key to find effective treatment. Adv. Clin. Exp. Med. 2022, 31, 1163–1172. [CrossRef]
14. Hwang, S.J.; Melenovsky, V.; Borlaug, B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. J. Am. Coll. Cardiol. 2014, 64, 1702–1713. [CrossRef]
15. Tsujimoto, T.; Kajio, H. Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Resistant Hypertension. J. Am. Heart Assoc. 2020, 9, e018827. [CrossRef]
16. Jackson, A.M.; Jhund, P.S.; Anand, I.S.; Düngen, H.-D.; Lam, C.S.P.; Lefkowitz, M.P.; Linssen, G.; Lund, L.H.; Maggioni, A.P.; Pfeffer, M.A.; et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur. Heart J. 2021, 42, 3741–3752. [CrossRef] [PubMed]
17. Karwath, A.; Bunting, K.V.; Gill, S.K.; Tica, O.; Pendleton, S.; Aziz, F.; Barsky, A.D.; Chernbumroong, S.; Duan, J.; Mobley, A.R.; et al. Redefining β-blocker response in heart failure patients with sinus rhythm and atrial fibrillation: A machine learning cluster analysis. Lancet 2021, 398, 1427–1435. [CrossRef] [PubMed]
18. Mohammed, S.F.; Hussain, I.; AbouEzzeddine, O.F.; Takahama, H.; Kwon, S.H.; Forfia, P.; Roger, V.L.; Redfield, M.M. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. Circulation 2014, 130, 2310–2320. [CrossRef]
19. Benameur, N.; Arous, Y.; Ben Abdallah, N.; Kraiem, T. Comparison between 3D Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMRI) in the Measurement of

Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. Curr. Med. Imaging Rev. 2019, 15, 654–660. [CrossRef]
20. Liu, A.; Wijesurendra, R.S.; Liu, J.M.; Forfar, J.C.; Channon, K.M.; Jerosch-Herold, M.; Piechnik, S.K.; Neubauer, S.; Kharbanda, R.K.; Ferreira, V.M. Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance. J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 71, 969–979, Retraction in J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 76, 1916. [CrossRef]
21. Obokata, M.; Reddy, Y.N.V.; Borlaug, B.A. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: Understanding mechanisms by using noninvasive methods. JACC Cardiovasc. Imaging 2019, 13, 245–257.
22. Bolog, M.; Dumitrescu, M.; Lumini ţa, M.; Romanoschi, F.; Păcuraru, E.; Râpă, A. Left Atrial Longitudinal Strain Evaluated by 2D Speckle Tracking Echocardiography Can Identify Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Intern. Med. 2019, 16, 7–19. [CrossRef]
23. Yu-An Chiou, Chung-Lieh Hung, Shien-Fong Lin. AI-Assisted Echocardiographic Prescreening of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction on the Basis of Intrabeat Dynamics. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Nov;14(11):2091-2104. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.005. Epub 2021 Jun 16.