

· 老年人心力衰竭专栏 ·

老年人心力衰竭的病理生理机制探索新动向

苏冠华, 卢永昕*

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管病研究所, 心内科, 武汉 430022)

【摘要】心力衰竭(简称心衰)是老年人群中最常见的心血管疾病之一。本文综述了老年人心衰病理生理机制的特点;评价了交感神经过度激活、能量代谢重构在心衰中的作用及肾脏去神经术或曲美他嗪、辅酶Q₁₀等药物治疗措施的疗效;同时介绍了肺动脉高压、心室-动脉耦联僵硬、系统性炎症状态等机制在射血分数保留心衰发生发展中的作用。

【关键词】心力衰竭;交感神经激活;肾脏去神经术;能量代谢重构;高血压,肺性;心室动脉耦联

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000150

New trends of pathophysiological mechanism of heart failure in the elderly

SU Guan-Hua, LU Yong-Xin*

(Institute of Cardiovascular Diseases, Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

【Abstract】 Heart failure (HF) is one of the most common cardiovascular diseases in the elderly. The article reviewed the pathophysiological mechanisms of HF in the elderly, revealed the roles of excessive sympathetic activation and energy metabolic remodeling in the development of HF, and evaluated the efficacy of renal denervation, and drugs such as trimetazidine and coenzyme Q₁₀. Meanwhile, we also introduced the roles of pulmonary artery hypertension, ventricular-arterial coupling stiffness and systemic inflammation in the development and progress of HF with preserved ejection fraction.

【Key words】 heart failure; sympathetic activation; renal denervation; energy metabolic remodeling; hypertension, pulmonary; ventricular-arterial coupling

The work was supported by the Independent Innovation Fund Project in Huazhong University of Science and Technology Granted from the Fundamental Research Funds for the Central Universities of China (2014QN057).

Corresponding author: LU Yong-Xin, E-mail: yongxin_lu6@aliyun.com

心力衰竭(简称心衰)是老年人群中最常见的心血管疾病之一,其发病率和患病率随着年龄增长而显著升高。在Framingham心脏研究中,<65岁人群心衰发病率是2‰~3‰,而≥65岁老年人群则提高到9‰~12‰。我国的一项大样本流行病学调查显示,35~44岁、45~54岁、55~64岁、65~74岁年龄组的心衰患病率分别为0.4%,1.0%,1.3%和1.3%;随着年龄增高,心衰的患病率显著上升^[1]。因此,对老年人心衰病理生理机制的深入研究和探索将有助于发现治疗心衰的新靶点和新手段,改善心衰患者的预后和生活质量。

1 老年人心衰病理生理机制的特点

老年人与年轻人心衰的特征有所不同,具有相

对独特的病理生理机制,这与心血管的代偿能力随着正常老龄化而下降有关。年龄相关的其他器官系统的改变会妨碍年长患者对心衰的代偿能力以及对药物的反应。在老年人中,以缺血性心脏病为病因的射血分数下降心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者比年轻人更常见。老年人比年轻人具有更大的全身血管阻力、更高的去甲肾上腺素浓度和更低的肾小球滤过率。因此,HFrEF的老年人对循环去甲肾上腺素的反应表现为更强的血管收缩和迟钝的心率反应。在与年龄相关的血管、心肌、自律性以及整体状态的改变使得老年人更容易发生心脏泵血能力下降、心血管负担加重、重要器官灌注不足^[2]。年龄相关的变时性功能

收稿日期:2014-07-04;修回日期:2014-08-01

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助华中科技大学自主创新研究基金项目(2014QN057)

通信作者:卢永昕, E-mail: yongxin_lu6@aliyun.com

不全导致心输出量代偿增加的能力下降。老年人骨骼肌的萎缩和异常包括骨骼肌纤维的分布改变和毛细血管-肌纤维比值的下降,可导致峰值氧耗量下降,更易发生心衰^[3]。

在老年人中HFrEF和射血分数保留心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)均很常见,但HFpEF的出现与年龄的增长关系尤其密切,特别在女性人群中。随着年龄增长导致的动脉和心肌僵硬增高使得老年人更易发生HFpEF^[2]。高血压、糖尿病、慢性肾脏病、房颤和肥胖都是老年HFpEF患者常见的合并症,均可能促进舒张功能减退、心室-血管偶联改变以及心房心室的重构。心衰的死亡率随着年龄增加而增加。老年人心衰患者死亡率的预测因子包括年龄、男性、糖尿病、左室扩张、收缩功能不全、既往心肌梗死病史、肾功能不全、低钠血症、峰值耗氧量减少等。

2 心衰与交感神经过度激活

心衰时,压力感受器和机械感受器抑制性输入信号的减弱和兴奋性输入信号的增强,这种自主神经系统失衡的净效应是交感神经兴奋性增强,迷走神经冲动减弱。交感神经过度激活,去甲肾上腺素、肾上腺素释放增多,通过肾上腺素能受体介导增强心肌收缩和松弛的同时,也增加心肌能量的消耗,加重心肌缺血和心室重构,可触发心律失常或猝死。因此,交感神经的激活对心衰的作用是短期起到支撑作用,长期则引起恶性循环。交感神经系统慢性激活与心衰的进展和预后不良密切相关。目前临床上广泛应用的 β 受体阻滞剂能够降低心衰患者的交感神经-肾上腺素系统活性,改善心衰预后。SENIORS研究表明,在老年心衰患者中使用 β 受体阻滞剂奈必洛尔(nebivolol)与安慰剂相比,全因死亡率或因心血管事件住院率的主要终点均显著下降。

近年来,通过肾脏去神经术(renal denervation, RDN)、迷走神经刺激、颈动脉压力感受器刺激、脊髓刺激等器械治疗手段调节自主神经张力被初步探索用于治疗心衰。在一部分高血压合并HFpEF的患者中,通过组织多普勒检测发现RDN能够降低这些患者的左室质量,改善舒张功能。1项先导性研究纳入了7例慢性收缩性心衰患者,受试者平均射血分数为 $43\% \pm 15\%$ ^[4]。研究发现,尽管受试者基线血压水平偏低,但在RDN治疗后并没有发生严重的不良反应尤其是血压的显著下降,肾功能也没有明显恶化。

在随访6个月后,患者的症状和运动耐量均有明显改善,但左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和心脏结构功能的参数无明显变化^[4]。目前正在进行的Symplicity-HF研究、REACH研究、DIASTOLE研究、RDT-PEP研究等将在更大规模的心衰人群中评估RDN的安全性和有效性。

3 心衰的能量代谢重构

正常的心脏能量代谢是保持心脏内环境稳定和组织结构不断更新的物质基础,对维持心脏功能具有重要意义。近年在心衰的病理生理机制研究领域,能量代谢和线粒体功能障碍的作用受到广泛关注^[5]。在心衰发生发展的过程中,肥厚和衰竭的心肌往往发生了能量和底物代谢的改变,包括高能磷酸键含量、线粒体功能的改变和底物利用向葡萄糖转化增加等,即能量代谢重构(metabolic remodeling)。研究表明,使用脂肪酸 β 氧化抑制剂曲美他嗪(trimetazidine)能改善心衰患者的心功能分级、运动耐量、生活质量和射血分数。1项国际多中心回顾性队列研究发现,在已接受最优优化心衰治疗的慢性心衰患者中加用曲美他嗪能降低全因死亡率11.3%($P = 0.015$),减少心血管死亡约8.5%($P = 0.050$)^[6]。在给予曲美他嗪治疗5年后,因心血管原因住院率下降了10.4%($P < 0.0005$)^[6]。

辅酶Q₁₀作为呼吸链的重要组成部分,直接参与ATP生成过程,调节线粒体氧化应激,中和能量代谢过程中产生的氧自由基,可起到保护心肌细胞的作用。Q-SYMBIO研究随访2年的中期结果显示,在标准心衰治疗的基础上,辅酶Q₁₀进一步降低主要不良心血管事件风险44%($P = 0.003$),全因死亡率47%($P = 0.01$)^[7]。目前,针对能量代谢重构这一靶点应用肉碱脂酰转移酶I(CPT-1)抑制剂、曲美他嗪、辅酶Q₁₀、左卡尼汀(levocarnitine)、磷酸肌酸钠等药物均取得了一些令人鼓舞的研究结果,但总体证据不强,有待大样本量前瞻性研究进一步证实。

4 射血分数保留心衰的发病机制的探索与困惑

老年人更易在左室收缩功能保留或正常射血分数的情况下发生心衰。流行病学调查研究发现, $\geq 50\%$ 老年心衰患者LVEF正常,且随年龄增长该比例增加。HFpEF的病理生理机制十分复杂,很多因素相互影响。在器官水平,心室肥厚、心肌舒张不协调、

心室负荷异常(后负荷增加)、心包限制等因素均影响到血流动力学参数并最终引起心室舒张和充盈异常。在组织水平,心肌细胞和细胞外基质的异常以及心肌局部神经内分泌的失衡构成了心肌僵硬增强的内在机制。心室-血管偶联受损、变时性功能不全、内皮功能障碍、肺动脉高压、炎症都可能参与HFpEF的发病。HFpEF可以被认为是心血管储备障碍(舒张、收缩、变时性、血管)的复杂疾病。

心室和血管的僵硬随着年老或合并高血压、糖尿病逐渐增高,在HFpEF的患者中升高尤为明显。HFpEF患者中动脉顺应性的下降与运动耐量的下降明显相关。Kawaguchi等的研究显示,动脉弹回率和心室收缩末期弹回率在HFpEF中成串联式增高,这就解释了为何在HFpEF患者中血压波动较大^[8]。心室-动脉僵硬的偶联使得血压更加不稳定,任何前负荷或后负荷改变引起的血压改变均可能被放大。在心室-动脉僵硬偶联的情况下,急性后负荷增加可导致血压的升高,后者又反馈引起进一步的舒张期舒张受损,最终导致应激时充盈压的显著增加。最近的研究也强调了HFpEF运动时心室-动脉偶联异常的重要性。针对心室-动脉僵硬偶联的治疗将可能改善老年高血压患者的运动耐量,成为治疗HFpEF的有效手段。

在射血分数正常的老年肺动脉高压患者中, HFpEF可能是最常见的病因之一^[9]。肺动脉压随年龄增加,且与体循环血管僵硬程度相关,两者均是HFpEF的常见危险因素^[10]。HFpEF肺动脉高压可能与左心压力以及肺血管阻力的增加有关,后者可能继发于前者。肺动脉压升高预示着HFpEF的死亡率升高,也提示降低肺动脉压可能是HFpEF治疗的一个新靶点。Guazzi等^[11]评估了磷酸二酯酶抑制剂西地那非(sildenafil)在HFpEF合并肺动脉高压患者中的血流动力学效应,研究共纳入44例心衰患者,随访12个月。结果显示,与安慰剂组相比,西地那非组平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)、平均右房压(mean right atrial pressure, mRAP)、毛细血管楔压、心脏指数和右室功能均明显改善。同时,接受西地那非治疗的患者呼吸困难和乏力等症状明显改善。此外,有研究表明,新型钙增敏剂左西孟旦(levosimendan)不仅具有正性肌力作用,还能扩张血管显著降低肺血管阻力、mPAP、mRAP,改善右心功能^[12]。Ebade等^[13]在50例进行心脏外科手术的患儿中研究发现,左西孟旦降低mPAP的效果显著优于多巴酚丁胺。然而也

有少数个案报道左西孟旦无法降低特发性肺动脉高压患者的mPAP,甚至可能导致mPAP升高^[14]。因此,左西孟旦能否有效降低肺动脉压改善心功能仍有待大规模的前瞻性研究来进一步证实。

一种新假说强调了合并症在HFpEF发病机制中的重要地位。该学说认为,在HFpEF患者中,合并症如肥胖、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、高血压的患病率很高,能够诱发系统性促炎症状态。系统性促炎症状态能引起冠状动脉微血管内皮细胞的炎症、生成活性氧簇,进而降低相邻心肌细胞的一氧化氮生物利用度、环磷鸟苷含量和蛋白激酶G活性;低蛋白激酶G活性可能促进心肌肥厚的发展,同时由于肌联蛋白(titin,即connectin)低磷酸化增加静息张力;最终导致僵硬的心肌细胞和间充质纤维化,促进了舒张性左室僵硬和心衰的发展^[15]。

5 结语与展望

总之,老年人心衰具有相对独特的病理生理机制和临床特点,我们对其认识在不断深入,从早期血流动力学紊乱到神经激素细胞因子网络失衡,再到“能量饥饿”学说、炎症免疫机制、心脏-血管偶联受损、生物学缺陷机制等等。每一次对病理生理机制认识的升华,都可能伴随治疗学的进步和创新,为老年心衰患者的防治带来福音和希望。

【参考文献】

- [1] Gu DF, Huang GY, He J, *et al.* Investigation of prevalence and distributing feature of chronic heart failure in Chinese adult population[J]. Chin J Cardiol, 2003, 31(1): 3-6. [顾东风, 黄广勇, 何江, 等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(1): 3-6.]
- [2] Forman DE, Ahmed A, Fleg JL. Heart failure in very old adults[J]. Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(4): 387-400.
- [3] Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, *et al.* Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(9): H1364-H1370.
- [4] Davies JE, Manisty CH, Petraco R, *et al.* First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study[J]. Int J Cardiol, 2013, 162(3): 189-192.
- [5] Liu LC, Damman K, Lipsic E, *et al.* Heart failure highlights in 2012-2013[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(2): 122-132.

- [6] Fragasso G, Rosano G, Baek SH, *et al.* Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort Study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3): 320–325.
- [7] Anon. First drug to improve heart failure mortality in over a decade: coenzyme Q₁₀ decreases all-cause mortality by half in randomized double blind trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(32): 2496–2497.
- [8] Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, *et al.* The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(1): 17–22.
- [9] Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients[J]. *Chest*, 2007, 131(1): 94–100.
- [10] Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, *et al.* Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population[J]. *Circulation*, 2009, 119(20): 2663–2670.
- [11] Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, *et al.* Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study[J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 164–174.
- [12] Cavusoglu Y, Beyaztas A, Birdane A, *et al.* Levosimendan and pulmonary hypertension[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2010, 11(7): 478–480.
- [13] Ebade AA, Khalil MA, Mohamed AK. Levosimendan is superior to dobutamine as an inodilator in the treatment of pulmonary hypertension for children undergoing cardiac surgery[J]. *J Anesth*, 2013, 27(3): 334–339.
- [14] Cavusoglu Y, Beyaztas A, Birdane A, *et al.* Levosimendan is not effective in reducing pulmonary pressures in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: report of two cases[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10(6): 503–507.
- [15] Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263–271.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhln dqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>