·综 述·

心力衰竭合并肌少症的研究进展

焦凤辉[1,2],信栓力[2*]
([1]河北医科大学研究生院,石家庄 050017;[2]邯郸市第一医院心内科,邯郸 056002)

【摘 要】 心力衰竭(HF)为心脏各种疾病的严重或终末阶段,是当今最重要的心血管疾病之一。HF患者的运动耐量下降不仅与衰竭的心肌细胞有关,还与骨骼肌细胞改变相关。骨骼肌病变(肌少症)包括肌肉质量减少和肌肉功能降低,在老年人群中发病率高,可引起跌倒、衰弱、机体失能等不良事件。肌少症的发生、发展以及恶化与HF在进程上一致,两者相互影响。本文详细阐述了HF合并肌少症发生机制、筛查和诊断方法以及新的治疗方法等方面的研究进展。

【关键词】 心力衰竭;肌少症;发病机制;诊断;治疗
【中图分类号】 R541.6; R592 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.093

Research progress of heart failure combined with sarcopenia

JIAO Feng-Hui[1], XIN Shuan-Li[2*]
([1]Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; [2]Department of Cardiology, the First Hospital of Handan City, Handan 056002, China)

【Abstract】 Heart failure (HF), as a severe or terminal stage of various heart diseases, is one of the most important cardiovascular diseases. Exercise tolerance is often decreased in HF patients, and it is not only related to failing cardiomyocytes, but also associated with changes in skeletal muscle cells. These skeletal muscle changes, including decreased muscle mass and reduced muscle function, are defined as sarcopenia. The disease is of high morbidity in the elderly, and can cause falling, frailty and other adverse events. Its occurrence, development and deterioration are consistent with the development and progression of the symptoms in the patients with HF. This paper elaborated the research progress of HF combined with sarcopenia, including the mechanism, screening and diagnosis methods, as well as new treatments.

【Key words】 heart failure; sarcopenia; pathogenesis; diagnosis; treatment

Corresponding author: *XIN Shuan-Li*, *E-mail*: *xinkexuan@163.com*

心力衰竭(heart failure,HF)是最常见的慢性病之一,为各种心脏疾病的终末阶段,其发病率、患病率均呈逐年增高趋势。我国2003年调查数据显示,HF患病率为0.9%,并且随着年龄增长而显著升高[1]。HF患者常常表现为疲劳、呼吸困难,然而这些症状并不是直接由于心脏泵血功能受损或者血流动力学异常引起的[2]。近几年来,骨骼肌病变参与HF的病理生理机制受到重视。骨骼肌病变是慢性HF的主要症状之一,表现为运动耐力的下降、呼吸困难、乏力,主要是由于骨骼肌功能、结构、血流、代谢、炎性反应等发生了改变。研究显示,骨骼肌结构和功能的变化是HF患者运动耐量下降的主要原因[3]。HF时心肌收缩力下降,骨骼肌血流灌注不足及全身性低水平炎症状态,致使骨骼肌质量减少及肌肉功能降低,即发生肌少症(sarcopenia)。老年肌少症欧洲工作组(European Working Group on Sarcopenia in older people,EWGSOP)[4]、国际肌少症会议工作组(International Working Group on Sarcopenia,IWGS)[5]及亚洲肌少症工作组(Asian Working Group for Sarcopenia,AWGS)[6]达成共识将肌少症定义为一类进行性的、广泛性的骨骼肌量和肌力减少以及骨髓肌功能降低的综合征。流行病学调查表明,肌少症常见于老年人,约10%的60~70岁老年人患有肌少症,≥80岁老年人患病率达到30%[7]。因HF和肌少症的患病率均随着年龄增长而升高,因此HF往往与肌少症并存,患病者运动耐量下降,生活质量降低,再住院率和死亡率均增加。

收稿日期:2015-11-05;修回日期:2015-12-26
通信作者:信栓力,E-mail:xinkexuan@163.com

临床研究显示,HF 合并肌少症的发病率较高。其中1项研究显示,68% 的慢性 HF 患者中可观察到肌纤维萎缩[8]。研究发现,非恶液体质 HF 患者腿部肌肉瘦组织较健康对照组减少,但是体质量却无明显差异[9]。Fülster 等[10]观察了 200 名 HF 患者骨骼肌质量及肌骨功能,其中 39 名(19.5%)HF 患者满足肌少症诊断标准,且伴有肌少症 HF 患者的握力、步速、股四头肌强度、总峰值耗氧量及6 min 步行距离较不伴肌少症的 HF 患者明显降低。Haroaki 等[11]测量28 例慢性 HF 患者四肢骨骼肌质量,计算其四肢骨骼肌质量指数(appendicular skeletal mass index,ASMI)后发现有 16 例(57.1%)满足肌少症诊断标准,并发现在 11 例非老年人中有5 例(45.5%)患有肌少症,还发现 SMI 与年龄、握力、步速及膝伸张强度呈正相关,而与左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)无关。Eiichi 等[12]通过评估52 例急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure,ADHF)患者 ASMI、LVEF、BNP 水平来探究肌少症与 ADHF 的严重程度关系发现,54% 的 ADHF 患者合并肌少症,并且伴随肌少症的 ADHF 患者的心率、BNP 水平均显著高于未合并肌少症的 ADHF 患者。最近研究发现,老年舒张性 HF 患者的体质量明显减低,其运动耐量降低与骨骼肌Ⅰ型纤维及骨骼肌质量减少相关[13,14]。

1 HF 患者发生肌少症的机制

HF 患者合并肌少症的发生机制尚处于初步研究阶段。目前研究表明,蛋白质代谢失衡、炎症、凋亡、骨骼肌纤维转化等参与了 HF 合并肌少症患者的病理过程[15,16]。

1.1 蛋白质代谢失衡

人胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)及睾酮等参与骨骼肌蛋白质合成代谢;泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system,UPS)及自噬-溶酶体系统参与骨骼肌蛋白质分解。在 HF 合并肌少症时,分解代谢明显加强。

1.1.1 蛋白质合成代谢的降低 研究表明,HF 患者骨骼肌中的 IGF-1 表达减少[15]。IGF-1 是影响细胞存活及促进生长的因子,对骨骼肌质量调控有重要意义。IGF-1 通过胰岛素受体底物-1/蛋白激酶 B/叉头框蛋白 O1(insulin receptor substrate-1/protein kinase B/fork head box protein O1, IRS-1/Akt/FoxO1)信号通路,激活其下游激酶信号家族的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),进而抑制蛋白质水解。

HF 患者分泌的与合成代谢相关的性激素减少,而有些性激素如睾酮能提高肌肉运动能力、肌肉强度。研究显示,HF 患者合成激素如肾上腺素和性激素(睾酮)减少时,肌肉运动能力和肌肉强度下降,进一步影响了患者的预后[16]。

1.1.2 蛋白质分解代谢增加 UPS 负责细胞内80%的蛋白降解,通过3种酶发挥作用,即泛素-激活酶、泛素-结合酶和泛素-连接酶。其中,泛素-连接酶是骨骼肌肉萎缩过程中的关键酶。研究显示,蛋白质降解增加与肌肉环状指基因1(MuRF1)和肌肉萎缩盒 F 基因(MAFbx/atrogin-1)的表达增加有关[17]。叉头型转录因子 FoxO 可诱导 MAFbx/atrogin-1 和 MuRF-1 的表达,从而促进肌小节蛋白如肌球蛋白重链(myosin heavy chain,MyHC)泛素化及其后蛋白酶介导的蛋白质降解。Gielen 等[18]对60 名HF 患者进行肌肉活检,发现与年龄匹配的健康组患者相比,HF 患者 MuRF-1 表达明显升高。动物实验表明,在 HF 小鼠中,UPS 的激活在 HF 所致的骨骼肌萎缩中发挥重要作用[19]。然而,有研究则未发现 UPS 的激活[20]。

肌肉中蛋白降解也受自噬-溶酶体系统调控。自噬对于骨骼肌质量的维持必不可少[21],且对骨骼肌的影响是双向的。一方面,通过较低水平自噬维持肌肉质量恒定;另一方面,在清除骨骼肌代谢废物的同时也可能造成骨骼肌蛋白质的过度降解,从而导致肌少症的发生,但具体作用机制还不清楚。

1.2 炎症

慢性 HF 患者处于低炎症状态,循环中的白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)呈中度升高。细胞因子通过多种机制参与肌少症的病理过程,例如 TNF-α 主要通过 UPS 或引起细胞凋亡的半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(cysteine-aspartic protease, caspase)途径介导骨骼肌的分解代谢,引起肌少症。

1.3 凋亡

健康人的骨骼肌中几乎不存在凋亡,在 HF 动物实验中发现,骨骼肌 Bal-2 抗凋亡活性降低,Caspase-3 活性增加。然而,Conraads 等[22]对 16 名轻中度慢性 HF 患者的骨骼肌进行了活检,并没有发现凋亡的存在。目前,凋亡在 HF 肌肉减少中的作用仍存在争议。

1.4 骨骼肌纤维转化

HF 本身可以导致骨骼肌质量及肌肉强度明显的改变[23]。在慢性 HF 患者中，骨骼肌质量和肌肉强度是活动能力的主要决定因素[24]。成人骨骼肌有 4 类纤维组成：Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅱx 型。Ⅰ型肌纤维是慢收缩纤维，线粒体丰富，主要利用有氧代谢产生三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP），属于抗疲劳纤维，维持持久运动。Ⅱb/Ⅱx 型肌纤维是快收缩纤维，含线粒体少，依赖无氧代谢产生 ATP，易于疲劳，可在短期暴发性的肌肉运动中发挥作用。Ⅱa 型肌纤维是各种肌纤维转换的中间体，同时依赖有氧和无氧代谢产能。研究证实，HF 患者的骨骼肌纤维由Ⅰ型转化为Ⅱ型，Ⅱb/Ⅱx 型肌纤维明显增加，使骨骼肌纤维氧化能力降低，引起活动能力减低[25]。

1.5 肌抑素

肌抑素（myostatin）是主要由骨骼肌分泌的一种糖蛋白，属于为肌肉生长的负向调节剂，在调节肌肉质量方面发挥重要作用。研究表明，HF 时肌抑素的表达增加[26]。

2 HF 患者中肌少症的筛查与诊断

HF 患者，尤其是老年 HF 肌少症发病率高，因此早期、有效筛查出合并肌少症的 HF 患者，进行早期干预，延缓肌少症进展，对 HF 患者有重要的意义。

2.1 HF 患者中肌少症的筛查

EWGSOP 建议对社区≥65 岁老年人进行常规肌少症筛查[8]。AWGS 建议具有以下特定表现的需要进行肌少症相关评估：有近期骨骼肌功能下降或受损的表现；自诉移动困难；反复跌倒；非意向性体质量下降≥5%；慢性病患者（如慢性心功能衰竭、慢性阻塞性肺病、糖尿病、慢性肾脏疾病、关节炎和癌症等）[4]。

目前，有关肌少症的问卷筛查量表仅有涉及负重（strength）、走路（assistance in walking）、坐起（rise from a chair）、爬楼（climb stairs）及跌倒（falls）5 个方面的 SARC-F 问卷，得分≥4 分时怀疑为肌少症。研究发现，SARC-F 问卷预测肌少症的能力可与 EWGSOP、IWGS 及 AWGS 相比，其特异度高（94% ~99%），但其敏感度低[27,28]。

2.2 HF 患者中肌少症的诊断

肌少症的诊断评估主要包括骨骼肌质量、肌力及骨骼肌功能的检测 3 个方面。

2.2.1 骨骼肌质量的测量 目前有多种方法测量骨骼肌质量，常用方法包括计算机 X 线断层扫描（computed tomography，CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）、双能 X 线吸收测量法（dual energy X-ray absorptiometry，DEXA）、生物电阻抗分析法（bioelectrical impedance analysis，BIA）等。其中，DEXA 应用广泛，精确度较高，费用低廉，放射剂量小。CT、MRI 是测量肌肉质量的金标准。BIA 测量方法简单，但受机体含水量的影响，目前主要应用于社区肌少症筛查。

2.2.2 肌力的测定 测定肌力的方法有握力测量、膝屈伸试验以及呼气峰流速测量，其中握力测量最常用。研究表明，握力与下肢肌力、膝关节屈伸力及腓肠肌横截面积有较好相关性[10]。

2.2.3 骨骼肌功能的测定 骨骼肌功能的评估主要包括测定日常步速（gait speed，GS）及简易躯体能力测试（simple physical performance battery，SPPB）等方法。

2.2.4 肌少症的诊断 肌少症最早诊断标准由 Baumarner 在 1998 年提出，采用 ASMI 作为诊断指标，ASMI 小于健康年轻人平均值 2 个标准差时定义为肌少症。经 DEXA 测定四肢骨骼肌质量（appendicular skeletal muscle mass，ASM），ASMI = ASM/身高^2。

最新研究显示，羧基末端聚集蛋白片段（C-terminal agrin-fragment，CAF）可作为诊断肌少症患者的血清标志物，HF 合并肌少症患者 CAF 明显升高，其敏感度为 78.9%[29,30]。Narumi 等[31]研究发现，瘦体质量指数（fat-free mass index，FFMI）降低与 HF 合并肌少症患者不良预后相关。

3 HF 合并肌少症的治疗

HF 合并肌少症的治疗方案首先是饮食和运动指导，药物治疗尚且缺少大样本临床试验以论证其安全性和有效性。

3.1 营养

能量摄入是机体代谢平衡主要决定因素，因此营养膳食可预防肌肉减少。HF 患者容易出现食欲下降和食物摄入减少，因此足够的蛋白摄入[1.2 g/(kg·d)]和支链氨基酸的补充，是预防肌少症的有效治疗方法[32]。

3.2 运动

肌少症与 HF 患者运动能力下降有关。运动训练可防止 HF 患者 UPS 过度激活，降低 MuRF-1、促

炎因子水平及肌抑素的表达。因此,运动训练是HF合并肌少症有意义的治疗方法,其中包括有氧运动、耐力训练及抗阻运动,均可以增加肌少症人群的肌质量和肌力。

3.3 药物

3.3.1 血管紧张素转化酶抑制剂 研究表明,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotension-converting enzyme inhibitor,ACEI)可以增加Ⅱ型肌纤维、促进内皮细胞增生、增加骨骼肌肌肉血流量、提高胰岛素敏感度、改善线粒体功能、减少炎性因子IL-6、TNF-α水平,从而改善HF患者运动耐量[33,34]。目前尚需大样本临床随机对照研究进行验证。

3.3.2 睾酮 正常的睾酮水平是机体维持一定的肌肉质量所必需的。尽管随年龄增加,睾酮水平下降,但HF患者睾酮水平下降更明显[24]。研究发现,睾酮可改善HF患者的肌肉强度及胰岛素抵抗,增加运动耐量[35]。睾酮治疗目的是促进蛋白质合成代谢,重建骨骼肌结构和功能,目前临床试验应用睾酮作为激素替代治疗,在HF患者中应用的剂量小,具有可耐受性,无明显副作用,在老年女性HF患者中应用似乎更安全[34],但其给药途径、剂量及安全性需进一步研究。

除此之外,肌抑素拮抗剂、胃饥饿素、非激素类选择性雄激素受体调节剂等目前是药物研究的热点,但尚缺乏在HF患者中的应用研究。

综上所述,HF与肌少症相互影响,HF合并肌少症发病率高,增加患者的住院率、病死率及医疗资源消耗。目前,临床实践中对HF合并肌少症还未引起足够重视,一方面HF合并肌少症的流行病学仍不清楚;另一方面,尽管目前研究显示营养、运动等可延缓肌少症的发生发展,但是针对HF患者,改善心功能、运动耐量的药物是否同时可改善肌少症仍不清楚,需要大样本临床研究证实。总之,针对HF合并肌少症的研究将为HF患者提供新的治疗策略。

【参考文献】

[1] Gu DF, Huang GY, He J, *et al*. Investigation of prevalence and distributing feature of choronic heart failure in China 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] Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, *et al*. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise test[J]. Br Heart J, 1986, 55(5): 439-445.

[3] Piepoli MF, Coats AJ. The "skeletal muscle hypothesis in heart failure" revised[J]. Eur Heart, 2013, 34(7): 486-488.

[4] Cruz-Jentofi AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al*. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people[J]. Age Ageing, 2010, 39(4): 412-423.

[5] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, *et al*. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2011, 12(4): 249-256.

[6] Chen LK, Liu LK, Woo J, *et al*. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2014, 15(2): 95-101.

[7] Cooper C, Dere W, Evans W, *et al*. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(7): 1839-1848.

[8] Mancini DM, Walter G, Reichek N, *et al*. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure[J]. Circulation, 1992, 85(4): 1364-1373.

[9] Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, *et al*. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 1999, 20(9): 683-693.

[10] Fülster S, Tacke M, Sandek A, *et al*. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF)[J]. Eur Heart J, 2013, 34(7): 512-519.

[11] Hiroaki O, Toru I, Wataru M, *et al*. Characteristics of sarcopenia in patients with heart failure[J]. J Card Fail, 2014, 20(10S): S160.

[12] Eiichi A, Masaaki K, Yasushi M, *et al*. Sarcopenia is associated with the severity of heart faliure in patients with acute decompensated heart faliure[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12S): A545.

[13] Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, *et al*. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(7): 1211-1216.

[14] 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.

[15] Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, *et al*. Reduction of insulin-like growth factor-1 expression in the skeletal of noncachexia patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 1175-1181.

[16] Caminiti G, Volterani M, Iellamo F, *et al*. Effect of long-acting testoterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex in elderly patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(10): 919-927.

[17] Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, *et al*. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy [J]. Science, 2001, 294(5547): 1704-1708.

[18] Gielen S, Sandri M, Kozarez I, *et al*. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study[J]. Circulation, 2012, 125(22): 2716-2727.

[19] Schulze PC, Fang J, Kassik A, *et al*. Transgenic overexpression of locally acting insulin-like growth factor-1 inhibits ubiquitin-mediated muscle atrophy in chronic left-ventricular dysfunction[J]. Circ Res, 2005, 97(5): 418-426.

[20] Whitman SA, Wacker MJ, Richmond SR, *et al*. Contributions of the ubiquitin-proteasome pathway and apoptosis to human skeletal muscle wasting with age[J]. Pflugers Arch, 2005, 450(6): 437-446.

[21] Sandri M. Autophagy in skeletal muscle[J]. FEBS Lett, 2010, 584(7): 1411-1416.

[22] Villani AM, Miller MD, Cameron ID, *et al*. Development and relative validity of a new field instrument for detection of geriatric cachexia: preliminary analysis in hip fracture patients[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2013, 4(3): 209-216.

[23] Schiaffino S, Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and funtional significance[J]. Physiol Rev, 1996, 76(2): 371-423.

[24] Josiak K, Jankowska EA, Piepoli MF, *et al*. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2014, 5(4): 287-296.

[25] Drexler H, Rielde U, Munzel T, *et al*. Alteration of skeletal muscle in chronic heart failure[J]. Circulation, 1992, 85(5): 1751-1759.

[26] Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, *et al*. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(6): H1973-H1982.

[27] Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14(8): 531-532.

[28] Woo J, Leung J, Morley JE, *et al*. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia[J]? J Am Med Assoc, 2014, 15(9): 630-634.

[29] Steinbeck L, Ebner N, Valentova M, *et al*. Detection of muscle-wasting in patients with chronic heart failure using C-terminal agrin fragment: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF)[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(12): 1283-1293.

[30] Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, *et al*. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients[J]. Exp Gerontol, 2013, 48(1): 69-75.

[31] Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, *et al*. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(2): 118-122.

[32] Deer RR, Volpi E. Protein intake and muscle function in older adults[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(30): 248-253.

[33] Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, *et al*. Perindopril improves six-minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: a randomised double blind placebo controlled trial[J]. Heart, 2002, 88(4): 373-377.

[34] Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie I. ACE inhibitors for sarcopenia—as good as exercise training[J]? Age Ageing, 2008, 37(4): 363-365.

[35] Iellamo F, Volterrani M, Calminti G, *et al*. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(16): 1310-1316.

(编辑:王雪萍)