

• 专题笔谈 •

老年人多病因心力衰竭:多种病因和合并疾病 在老年人心力衰竭发生和发展中的作用

王士雯 吴海云

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床症状群,是各种心脏疾病的严重阶段。临床和流行病学资料显示,在工业化国家,心衰绝大多数发生在老年人群。在我国,心衰的发病率和患病率亦随着年龄的增加而升高。有一项研究表明,我国35~44、45~54、55~64和65~74岁年龄组的心衰患病率分别为0.4%、1.0%、1.3%和1.3%^[1]。上海一项对住院患者的研究显示,心衰患者的平均年龄由1980年的51.5岁上升至2000年的68.8岁^[2]。因此,可以预料,随着我国人口老龄化的加速,以及高血压病、冠心病等心血管病发病率的上升,我国人群中心衰的患病率和患病人数将呈显著上升的趋势。

与心衰的发生、发展相关的因素非常复杂。多种心血管疾病,如高血压病、缺血性心脏病、瓣膜性心脏病、先天性心脏病以及心肌病等是引起心衰的常见原因^[3]。另外,近年来的研究表明,许多其他因素亦与心衰的发生及发展有关。这些因素包括:年龄、性别、遗传易感性、肥胖、糖尿病、慢性肾功能不全、睡眠呼吸障碍、贫血、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、心律失常、吸烟、过量饮酒、抑郁等^[3,4]。我们将这些与心衰的发生、发展相关的因素统称为心衰的病因。

病因是一个在不断发展的概念。不同学科由于研究的出发点不同及观察对象水平(亚临床、临床、群体)的不同,对病因的理解也不完全一致。早期人们常按单病因说解释疾病的原因,但随着对病因知识的积累,认识到多种慢性病或非传染病,甚至于急性疾病和传染病的病因并不是单一的,逐步形成“多病因说”或“多因多果病因说”^[5]。

多病因对机体的作用,可以是分别作用均可发病,也可以是这些因素联合作用才能发病,也可能相

继作用才能发病,或者还可有其他作用方式。现代流行病学从群体观点出发,认为当其他因素在某人群中不变时,某因素在该人群中增加或减少后,某病在该人群中的发生也增加或减少,则该因素可以被认为是该疾病的病因。从流行病学观点,有四类因素在疾病病因中起作用。它们包括:(1)易患因素(predisposing factors);(2)诱发因素(enabling factors);(3)速发因素(precipitating factors);(4)加强因素(reinforcing factors)。

多种病因间存在着相互作用(interaction)。当两种或多种病因共同起作用时,其作用大小可类似这几种病因分别作用的相加,但更常见的是其大小高于这几种病因分别作用的相加。

根据上述病因的概念,我们将心衰的病因归纳为两类:一类为可直接损害心肌,导致心衰的基础病因,包括高血压病、缺血性心脏病、瓣膜性心脏病、先天性心脏病以及原发性和继发性心肌病等;另一类为在心衰发生发展中起重要作用的合并疾病,包括肥胖、糖尿病、慢性肾功能不全、睡眠呼吸障碍、贫血、COPD、心律失常、抑郁等。

老化本身是心衰发生的一个重要危险因素。Framingham心脏研究资料显示,年龄每增加10岁,男性心衰死亡率增加27%,而女性则增加61%^[6,7]。其它的研究亦得出类似的结果。与老龄化相关的心脏结构与功能改变如下:(1)随老化过程出现的心肌细胞数目减少。65岁以上的老年人,心肌细胞数目每年减少约5%。(2)左室肥厚,间质细胞增殖,淀粉样物质沉积;心室顺应性下降,舒张功能受限。(3)心脏瓣膜(主动脉瓣和二尖瓣)钙化和纤维变性,造成狭窄和关闭不全。(4)窦房结细胞部分丧失,代之以纤维样组织,导致各种心律失常,如心房颤动。(5)血管平滑肌细胞肥厚,弹力纤维减少,中央与外周动脉僵硬增加,使心脏负荷增加。(6)非动脉粥样硬化型冠脉改变,冠脉储备力下降,心肌缺血改变,在无冠心病情况下出现心脏舒张功能障碍^[8]。

遗传因素在心衰发生和发展中的作用近年来越

收稿日期:2007-04-19

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:王士雯,女,1933年1月生,山东省崂县人,副主任医师,

教授,中国工程院院士,解放军总医院老年心血管病研究所所长。

Tel:010-66936761

来越受到重视。一些基因的多态性与心衰的发生相关。例如,在非裔美国人中,a2Cdel322-325 纯合子者,其患心衰的风险增加 5 倍,若同时携带 b1Arg389,则风险高至 10 倍。血管紧张素转换酶及血管紧张素 II 受体的多态性亦与左室重塑的风险增加有关^[9,10]。

多种先天性或获得性心血管病,如冠心病、高血压病、心脏瓣膜病,扩张性心肌病等,可通过不同机制引起心力衰竭。这些机制主要包括:原发性心肌收缩力受损、心室的压力负荷或容量负荷过重及心室前负荷不足等。高血压可引起心肌细胞肥大、纤维化、收缩蛋白减少;心肌梗死引起心肌细胞的丢失,梗死区心肌的扩张,非梗死区心肌细胞的肥大、胶原沉积、纤维化和细胞凋亡;先天性心脏病和心脏瓣膜病引起心室前负荷或后负荷的增加,使心室肥厚和扩张;扩张性心肌病则直接损害心肌的收缩能力;另外,心动过速亦可能引起心肌病变。上述病变最终引起神经内分泌激活和心室重塑,导致心衰^[3,4]。

许多非心血管性病变亦可在心衰的发生和发展中起重要作用^[11~14]。糖尿病患者发生心衰的风险增加 3~5 倍。其机制除与糖尿病加重动脉粥样硬化有关外,糖尿病本身可引起内皮功能障碍、微血管病变及自主神经功能障碍,从而直接损害心脏功能^[15]。肥胖除与心血管病相关联外,其本身也是心衰发生的独立风险因素,可能与其引起的神经内分泌改变、心脏负荷增加等有关^[16]。慢性肾功能不全患者心衰发病率显著增高,其机制可能涉及到血容量增加、氧化性损伤、神经内分泌和细胞因子激活、贫血、高血压及凝血系统异常等^[17]。睡眠呼吸障碍亦增加心衰发生的危险。呼吸暂停可引起胸腔内负压增加,从而增加心脏后负荷;低氧和高碳酸血症可使交感神经激活;低氧尚可引起肺血管收缩,使右室压力增高而影响左室充盈^[18]。COPD 可引起肺心病,从而导致右心衰竭,但其在左心衰竭发生中的作用尚不确定。有研究显示,肺活量降低可增加左心衰竭的风险^[19],但在另外一些研究中未得到证实^[20]。抑郁亦可增加老年人心衰风险,可能主要与患者对治疗的不依从有关。但抑郁亦可能增强交感神经兴奋,增加心律失常的发生,并可能影响免疫调节系统,从而增加心衰发生的风险^[21]。

上述因素除在心衰的发生中起作用外,还影响心衰的发展。不同病因引起的心衰,其预后转归可能存在差异。但这方面的研究结果尚不一致。例如,有几项研究显示,缺血性心脏病引起的心衰,其

预后较非缺血性心脏病引起的心衰差^[22],而另外一些研究的结果则正好相反^[23]。不同病因导致的心衰对不同药物的治疗反应性亦可能存在不同。PRAISE^[24]研究和 CIBIS^[25]研究分别提示,氨氯地平(络活喜)及比索洛尔治疗可使非缺血性心肌病变的患者获益,但对缺血性心脏病患者则未显示有益。亦有一些研究提示,与缺血性心脏病比较,非缺血性心肌病可从 β 阻滞剂治疗中获益更多^[26]。

多种非心脏性的合并疾病,除在心衰的发生中起作用外,也对心衰的发展及对药物治疗的反应产生影响。心衰患者的常见心血管性合并疾病有:高血压、冠心病、周围血管疾病、脑血管疾病、高脂血症、心房纤颤、室性心律失常等;常见的非心血管性合并疾病包括:肥胖、糖尿病、贫血、慢性肾脏疾病、COPD、甲状腺疾病、睡眠呼吸障碍、肝脏疾病、癌症、抑郁等。有研究显示,合并疾病的增加,导致患者住院率增加、住院时间延长及死亡率增高^[11~14]。

糖尿病增加心衰发生风险,有效控制血糖可能会使这种风险降低。但对已出现心衰的患者,严格控制血糖是否有益尚不清楚。有一项研究发现,心衰患者糖化血红蛋白(HbA1c) < 7.0 者,其近期和中期死亡率反而显著高于 HbA1c $\geq$ 7.0 者^[27]。贫血是心衰的常见合并症。心衰可通过多种机制引起贫血,但贫血亦有可能影响心衰的进展。贫血可能加重心肌组织的缺氧和缺血,增强交感神经的兴奋性。有研究表明,对心衰合并贫血的患者,采用促红细胞生成素治疗,可改善患者的症状、心脏功能、运动能力及生活质量^[28,29]。慢性肾功能不全可加速心衰的进展。虽然目前尚无针对肾功能不全的特异性治疗,但采用不会降低肾小球滤过率的利尿剂如袢利尿剂,对心衰合并慢性肾功能不全的患者可能有益^[30]。新近研究显示,高达 40%~60% 的心衰患者合并阻塞性或中枢性睡眠呼吸障碍。对这些患者,采用持续气道正压治疗可改善患者左室射血分数,改善心脏功能评分,提高生存率^[31]。

国外研究显示,COPD 是心衰病人最常见的合并疾病之一,仅次于高血压和冠心病^[32]。COPD 可使心衰患者预后恶化。COPD 合并心衰患者的治疗是一个重要的研究课题。现有的研究表明,大多数合并 COPD 的心衰患者可耐受心脏选择性 β 阻滞剂治疗,不会引起 COPD 症状恶化。另一方面,对已有心衰的患者,吸入 β 受体激动剂,可能会增加其住院率和死亡率^[33]。

与非老年人中的心衰相比,老年人心衰有其自

身特点。第一,老年人心衰发生于心脏衰老性改变的基础上,此时心脏功能的代偿能力下降,从而可能影响心衰的进展过程;第二,随着年龄增加,合并的心脏疾病和非心脏性疾病逐渐增多。因此,老年人心衰的病因更加复杂,更常由多重病因引起^[4]。

综上所述,心衰多数发生于老年人群。老年人心衰常常由多种基础病因引起,并且常常与多种疾病合并存在。这些基础疾病及合并疾病,可以共同构成心衰的病因,引起心衰的发生;另一方面,在心衰发生后,它们又可能影响心衰的进展以及对治疗的反应性。这种病因构成的复杂性及多种合并疾病的存在,可能对老年人心衰发生发展的病理生理机制产生重要的影响,也会对其临床表现、预后转归及药物治疗的选择产生重要的影响。但目前国内外在此方面的研究资料很少,现有的研究之间还存在许多不一致的结果。为此,我们提出“老年人多病因心力衰竭”的概念,其定义为:在心脏老化性改变基础上,由两种或两种以上基础疾病(直接病因)所致的心衰,或者在心衰发生后,存在着两种或两种以上可影响心衰进展的病变。提出老年人多病因心衰的概念,其目的是阐明多种病因和合并疾病存在时,对心衰发生发展的作用。我们拟在国内启动一项“老年人多病因心力衰竭:多种病因和合并疾病在老年人心力衰竭发生和发展中的作用”的临床研究,本研究的目的包括:(1)研究老年心力衰竭患者的病因(包括基础病因和合并疾病)构成及其在近 30 年来的变化趋势;(2)不同基础病因(单个与两个或两个以上)构成对老年人心衰病程进展、预后转归的影响;(3)合并因素或合并疾病对老年人心衰病程进展、预后转归的影响;(4)不同基础病因(单个与两个或两个以上)引起的心衰对主要抗心衰药物,包括 ACEI 类、 β 阻滞剂、利尿剂、洋地黄类药物反应性的影响;(5)积极治疗合并疾病在老年多病因心衰治疗中的价值;(6)多种基础病因和合并疾病在老年人心衰发生中的作用。

参考文献

- [1] 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.中华心血管病杂志,2003,31:3-6.
- [2] 上海市心力衰竭调查协作组.上海市 1980、1990、2000 年心力衰竭住院患者流行病学及治疗状况调查.中华心血管病杂志,2002,30:24-27.
- [3] Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med, 2003,348:2007-2018.
- [4] Rich MW. Heart failure in older adults. Med Clin North Am,2006,90:863-885.
- [5] Utz JP. Factors predisposing to illness. Mod Treat, 1970,7:531-538.
- [6] Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjects. Circulation,1993,88:107-115.
- [7] Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol,1992,20: 301-306.
- [8] Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. Eur J Heart Fail, 2003,5:427-434.
- [9] Small KM, Wagoner LE, Levin AM, et al. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med,2002,347:1135-1142.
- [10] Braz JC, Gregory K, Pathak A, et al. PKC-alpha regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure. Nat Med,2004,10:248-254.
- [11] Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J, 2005,149:209-216.
- [12] Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. Lancet,2003,362:147-158.
- [13] Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol,2003, 42:1226-1233.
- [14] Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. Eur Heart J,1998,19:1063-1069.
- [15] Bonow RO, Mitch WE, Nesto RW, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease; Writing Group V: management of cardiovascular-renal complications. Circulation,2002,105:e159-e164.
- [16] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med,2002,347: 305-313.
- [17] Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Fried LF, et al. Renal function and heart failure risk in older black and white individuals: the Health, Aging, and Body Composition Study. Arch Intern Med, 2006, 166:

- 1396-1402.
- [18] Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease; cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 19-25.
- [19] Kannel WB, Seidman JM, Fercho W, et al. Vital capacity and congestive heart failure. The Framingham study. *Circulation*, 1974, 49: 1160-1166.
- [20] Remes J, Reunanen A, Aromaa A, et al. Incidence of heart failure in eastern Finland; a population-based surveillance study. *Eur Heart J*, 1992, 13: 588-593.
- [21] DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment; meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 2101-2107.
- [22] Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, et al. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 831-836.
- [23] Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14: 564-570.
- [24] Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1107-1114.
- [25] CIBIS investigators. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*, 1994, 90: 1765-1773.
- [26] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1349-1355.
- [27] Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J*, 2006, 151: 91.
- [28] 吴海云, 赵玉生, 杨柏松, 等. 促红细胞生成素联合铁剂治疗慢性心衰合并轻度贫血的临床评价. *中华老年医学杂志*, 2004, 23: 122-123.
- [29] Wang SW, Wu HY. A new clinical entity; multifactor heart failure in the elderly and its therapeutic implication. *Geriatr Cardiol*, 2005, 2: 109-113.
- [30] Butler J. Risk factors for heart failure. In: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds. *Congestive heart failure*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 67-104.
- [31] Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1233-1241.
- [32] Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, et al. Spectrum of heart failure in older patients; results from the National Heart Failure Project. *Am Heart J*, 2002, 143: 412-417.
- [33] Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 497-502.

• 专题笔谈 •

从老年人慢性心力衰竭的多病因性看临床诊治中的挑战

胡大一 郭艺芳

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种心血管疾病的终末阶段,是心血管疾病防治的

最后一道防线。近数十年来,随着医学技术水平的不断提高,使多种心血管病患者(特别是冠心病、急性心肌梗死)的生存期明显延长,越来越多的患者存活至老年阶段。同时,在老年人群中高血压与糖尿病的高发率与低控制率亦构成器质性心脏疾患的重要基础。因此,近年来老年人群中 CHF 患病率

收稿日期:2007-06-27

作者单位:100044 北京市,北京大学人民医院(胡大一);050051 石家庄市,河北省人民医院(郭艺芳)

作者简介:胡大一,男,1946年生,河南开封人,主任医师,教授,人民医院心脏中心主任, Tel:010-88324726