

· 综 述 ·

老年慢性心力衰竭合并衰弱的研究进展

崔怡宁, 孙颖*

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心心血管内科, 北京 100050)

【摘 要】 慢性心力衰竭(CHF)是一种严重的临床疾病,具有高死亡率及再住院率,是65岁以上老年人住院最常见的原因。衰弱是以生理储备下降、机体易损性增加、抗应激能力减退为主要特征的常见老年综合征。CHF合并衰弱具有较高的发病率,两者通过共同的病理生理机制对疾病的预后产生不良的影响。衰弱的识别在CHF人群中十分重要,实现对衰弱诊断标准及评估工具的统一能够增加对衰弱早期预防、识别及临床管理的能力。本文就老年CHF患者合并衰弱的发病情况、机制及评估的研究进展做一综述。

【关键词】 慢性心力衰竭;衰弱;研究进展

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.01.017

Progress in research on chronic heart failure and frailty in the elderly patients

CUI Yi-Ning, SUN Ying*

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Chronic heart failure (CHF), a serious clinical condition with high mortality and rehospitalization rate, is the most common cause of hospitalization among the patients over 65 years old. Frailty is a common geriatric syndrome characterized by impaired physiologic reserve, increased vulnerability, and decreased resistance to stressors. The incidence of CHF in the frail people is high. CHF and frailty, through shared pathological pathways, adversely affected the prognosis. The identification of frailty in CHF population is of great importance, and a consensus on diagnostic criteria and models of assessment for frailty can enhance the capacity of its early prevention, identification and management. This paper reviews the recent progress in research on the prevalence, mechanism and assessment of CHF in the frail population.

【Key words】 chronic heart failure; frailty; research progress

This work was supported by Hospital-based Research Projects in Beijing Municipality (PX2016033, ZYLX201838).

Corresponding author: SUN Ying, E-mail: ysun15@163.com

心力衰竭(heart failure, HF)是指心脏泵血不能满足机体代谢需要或只有在增加心室内压时心脏泵血才能满足机体需要的一种病理生理过程,主要表现为呼吸困难、无力和液体潴留。研究显示 HF 在人群中的发病率为 3%,而在老年人群中的发病率为 10%~20%^[1];目前 HF 已成为流行病学和临床上一个日益严重的问题。HF 患者数量也在逐渐增加,其中,人均寿命的延长及急性冠脉综合征患者存活率的增加是很重要的因素。虽然目前有许多 HF 的药物治疗方案及植入式设备,但是 HF 患者仍具有较高的住院率、再住院率及死亡率^[2]。HF 患者

大部分是 65 岁以上的老年人,并且他们通常合并衰弱或其他疾病及综合征。衰弱是当今老年医学界主要研究的问题之一,是指老年人生理储备下降导致机体易损性增加、抗应激能力减退的非特异性状态,对多种老年疾病的预后产生不良影响。本文就老年慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者合并衰弱的发病情况、机制及评估的研究进展进行综述。

1 衰弱的定义

2004 年美国老年学会将衰弱定义为老年人因生理储备下降导致机体易损性增加、抗应激能力减

收稿日期: 2018-07-17; 接受日期: 2018-09-15
基金项目: 北京市属科研培育计划项目(PX2016033; ZYLX201838)
通信作者: 孙颖, E-mail: ysun15@163.com

退的非特异性状态;涉及神经肌肉、内分泌、代谢及免疫等多系统的病理生理改变,增加了老年人跌倒、认知功能减退、失能及死亡等负性事件的风险^[3]。虽然衰弱已成为研究热点,然而至今仍没有一个标准的完整定义,但“老年人生理储备下降及抗应激能力减退,外界较小刺激即可引起临床事件的发生”成为目前国内外普遍认同的衰弱核心^[3]。

2 流行病学

在北美及欧洲国家,25%~50%的85岁以上老年人合并有衰弱^[4]。一项关于健康、老龄化及退休的调查(SHARE)显示,65岁以上老年人衰弱的发生率在欧洲为17%,但欧洲各国衰弱的流行病学存在差异,南欧衰弱的发病率较北欧国家高,其中西班牙27.3%,意大利23%,法国15%,瑞典14.7%^[5]。国内关于衰弱流行病学的研究相对较少,诊断标准不统一,纳入人群的异质性较大,衰弱的患病率为4.9%~83.4%^[6]。中国台湾的一项研究表明,在65~79岁的社区老年人中衰弱的发病率在11.0%~14.9%^[7]。国内外的多项研究表明,衰弱的易患人群为高龄、女性、慢病、心力衰竭、抑郁、处方药>8种、独居、低收入以及低教育老年人群,且住院患者衰弱的发病率远高于社区人群^[8]。

衰弱在心血管疾病患者中发病率较高。研究显示10%~60%的心血管疾病患者合并衰弱,其中在CHF的人群中发病率为15%~74%^[9],由于CHF及衰弱的发病率均随着年龄增加而升高,所以老年CHF患者衰弱的发病率更高。一项前瞻性研究入选了448例社区HF患者,年龄(73±13)岁,采用衰弱表型进行筛查,结果显示74%的HF患者存在不同程度的衰弱^[10]。Gastelurrutia等^[11]对门诊年龄(66.7±12.4)岁的1314例CHF患者采用Barthel指数、老年抑郁量表等工具进行衰弱的筛查,检出581例存在衰弱(44.2%)。Jha等^[12]通过检索Medline等数据库统计出衰弱在老年CHF患者中患病率为18%~54%。一系列该领域研究表明,除了“增龄”,“女性”亦与CHF患者衰弱发病风险的增加有显著的相关性。

综上,老年CHF患者衰弱的发病率较高,目前对衰弱的研究因所采用的测量工具、诊断标准、选取的人群以及疾病所处的阶段不同,得到的衰弱发病率也不一致。

3 衰弱对CHF患者的影响

衰弱与CHF的发病、进展及预后有关。首先,

衰弱患者可能对心肌缺血、心脏的压力和容量负荷超载及心律失常等这些因素的应激能力减退,使衰弱患者CHF的发病率及再住院率升高^[13]。流行病学研究显示衰弱可使CHF的发病率增加7倍以上^[13],并且使CHF患者急诊就诊风险增加92%,住院风险增加65%^[14]。最新研究显示衰弱程度越高和(或)Tiburg衰弱指数(Tiburg frailty index,TFI)的社会内容方面得分越高,则再住院的风险越高^[15]。其次,CHF患者由于运动能力及骨骼肌功能的降低可直接导致衰弱,并且由于大脑灌注的减少,CHF患者更易发生跌倒及认知功能损害,进而加速机体的衰弱及失能,所以衰弱是老年CHF患者独立的危险因素^[16],其影响CHF患者的预后,使死亡率增加。研究显示,合并衰弱较非衰弱的CHF患者一年死亡率增加(17% vs 5%),且10年生存率明显降低(6% vs 31%)^[17]。最后,合并衰弱的CHF患者常并存多种疾病以及存在多重用药的情况,这使诊疗过程更加复杂,从而使病程延长,患者生活质量下降并使社会负担及医疗资源的消耗增加^[18]。

4 CHF合并衰弱的发病机制

CHF通常合并衰弱发生,可能是由于这两种疾病存在共同的病理生理机制。目前普遍认为一种持续性、系统性的慢性炎症反应是两者发病的共同病理生理基础。研究显示,衰弱与循环中肿瘤坏死因子 α 、白介素6、干扰素 γ 及C-反应蛋白水平的升高相关,而这些炎症标志物在CHF患者体内亦具有较高的水平^[19];其中线粒体自噬异常、心肌及骨骼肌细胞线粒体损伤被认为可能是产生这种慢性炎症反应的主要原因^[20]。其次,免疫细胞及免疫因子通过促进动脉粥样硬化及老化对血管壁产生不利的影响,进而影响心脏功能,另一方面也加速了机体老化过程并对机体成分产生影响,进而促进了衰弱的发展^[21]。另外,两者不仅具有共同的发病机制,而且CHF能促进衰弱的发生及发展。研究表明,即使在亚临床阶段,CHF也能够通过产生多器官功能损害进而导致衰弱的发生;CHF的消耗性病程通过初始阶段的反应性神经体液机制及自主神经激活引起代谢反应失衡,从而对机体产生长期的不利影响,促进衰弱的发展^[20]。最后,除了上调的炎症因子水平,异常的生长激素/胰岛素样生长因子-1代谢轴、皮质醇水平以及胰岛素抵抗均参与两者的发病过程^[20]。

目前普遍认为CHF与衰弱具有共同的发病机制,但具体机制尚未研究清楚。慢性炎症反应引起

的全身多系统功能紊乱是两者的共同病理生理基础,其次内皮功能的损伤、自主功能障碍亦参与两者的病理生理途径^[22]。

5 衰弱的筛查及评估工具

衰弱目标人群的识别十分重要,对机体处于易损状态的高龄老年人进行衰弱的评估能够预测跌倒发生、住院时间和次数、是否需要他人照顾以及死亡率。目前已经存在 20 多种衰弱的测量工具,由于缺乏共识,工具的使用存在混淆,以致相关的研究数据存在差异。衰弱的测量工具分为筛查及评估工具,前者主要包括衰弱(FRAIL)问卷、临床衰弱分级和 Gérontople 衰弱筛查工具,后者主要包括以准则定义为基础的衰弱身体表型、FRAIL 量表,累积指数类包括衰弱指数(frailty index, FI)、临床衰弱水平量表以及自我报告式问卷^[23]。目前普遍推荐应对所有 70 岁及以上、或最近 1 年内非刻意节食情况下出现体质量下降($\geq 5\%$)的人群进行衰弱的筛查和评估^[24]。衰弱筛查工具简单易行,能有效帮助内科医师快速识别衰弱或者衰弱前期的患者,对于可能衰弱的患者需要进一步的评估;衰弱具有两大基本模型,即表型模型和指数模型,目前所有的评估工具都是在这两大模型上发展而来的^[25],其中 Fried 衰弱表型和 Rockwood 的 FI 是目前临床医师和研究人员使用最广泛的评估工具。

研究证明,在 CHF 患者中进行衰弱的筛查和评估是对其进行危险分层的合适方法,并且衰弱可作为其不良预后的预测因子,包括再住院和死亡^[26]。此外,通过对 CHF 患者进行衰弱的筛查和评估可筛选出最适合接受先进治疗方案的患者,例如心脏移植及基于设备的治疗方法^[26]。最重要的是,通过对筛查出衰弱的患者进行早期预防和临床干预,可延缓甚至逆转衰弱的进展,从而在一定程度上改善其对患者预后的影响。但目前尚没有一种衰弱评估工具能专门用于 CHF 人群,最常应用的是 Fried 衰弱表型^[17]、Fried 衰弱指数及老年综合评估;其他还包括 Tiburg 衰弱指数^[27]、衰弱诊断标准的单方面内容(特别是 5 m 步速和握力)、抑郁调查问卷和认知功能评估^[28]。但不管应用何种衰弱评估工具,结果几乎都表明衰弱能够增加 CHF 患者死亡、住院治疗及失能的风险^[10],

6 结论

国外研究表明,老年 CHF 患者合并衰弱的发病率高,且衰弱对 CHF 的发病及预后均产生影响,对

于 CHF 患者合并衰弱的评估工具目前尚不统一。提高老年科医师及心血管医师对衰弱的认识,研究开发适用于 CHF 患者的衰弱评估手段将有助于老年 CHF 患者合并衰弱的早期识别及干预。

【参考文献】

- [1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14 (8): 803–869. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
- [2] Uchmanowicz I, Kuśnierz M, Wleklik M, *et al.* Frailty syndrome and rehospitalizations in elderly heart failure patients [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(6): 617–623. DOI: 10.1007/s40520-017-0824-6.
- [3] Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, *et al.* Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(6): 991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
- [4] Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(4): 681–687. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x.
- [5] Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, *et al.* Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64(6): 675–681. DOI: 10.1093/gerona/glp012.
- [6] Hao Q, Song X, Yang M, *et al.* Understanding risk in the oldest old: frailty and the metabolic syndrome in a Chinese community sample aged 90+ years [J]. *J Nutr Health Aging*, 2016, 20(1): 82–88. DOI: 10.1007/s12603-015-0553-5.
- [7] Chang CI, Chan DC, Kuo KN, *et al.* Prevalence and correlates of geriatric frailty in a northern Taiwan community [J]. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110(4): 247–257. DOI: 10.1016/S0929-6646(11)60037-5.
- [8] Liu LK, Lee WJ, Chen LY, *et al.* Association between frailty, osteoporosis, falls and hip fractures among community-dwelling people aged 50 years and older in Taiwan: results from I-Lan Longitudinal Aging Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136968. DOI: 10.1371/journal.pone.0136968.
- [9] McDonagh J, Martin L, Ferguson C, *et al.* Frailty assessment instruments in heart failure: a systematic review [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2018, 17(1): 23–35. DOI: 10.1177/1474515117708888.
- [10] Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, *et al.* Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study [J]. *Am Heart J*, 2013, 166(5): 887–894. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.032.
- [11] Gastelurrutia P, Lupón J, Altimir S, *et al.* Fragility is a key determinant of survival in heart failure patients [J]. *Int J Cardiol*,

- 2014, 175(1): 62–66. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.237.
- [12] Jha SR, Ha HS, Hickman LD, *et al.* Frailty in advanced heart failure: a systematic review[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(5): 553–560. DOI: 10.1007/s10741-015-9493-8.
- [13] Shinmura K. Cardiac senescence, heart failure, and frailty: a triangle in elderly people [J]. *Keio J Med*, 2016, 65(2): 25–32. DOI: 10.2302/kjm.2015-0015-IR.
- [14] McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, *et al.* Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 135–141. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.01.002.
- [15] Uchmanowicz I, Kuśnierz M, Wleklik M, *et al.* Frailty syndrome and rehospitalizations in elderly heart failure patients[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(6): 617–623. DOI: 10.1007/s40520-017-0824-6.
- [16] Lamster IB. Geriatric periodontology: how the need to care for the aging population can influence the future of the dental profession[J]. *Periodontol* 2000, 2016, 72(1): 7–12. DOI: 10.1111/prd.12157.
- [17] Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, *et al.* Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(8): 747–762. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.070.
- [18] Uchmanowicz I, Łoboz-Rudnicka M, Szelaąg P, *et al.* Frailty in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(3): 266–273. DOI: 10.1007/s11897-014-0198-4.
- [19] Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
- [20] Bellumkonda L, Tyrrell D, Hummel SL, *et al.* Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(3): 444–450. DOI: 10.1111/accel.12581.
- [21] Goldwater DS, Pinney SP. Frailty in advanced heart failure: a consequence of aging or a separate entity? [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2015, 9(Suppl 2): 39–46. DOI: 10.4137/CMC.S19698.
- [22] Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, García-García FJ, *et al.* Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo study for healthy aging [J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(1): 495–505. DOI: 10.1007/s11357-013-9576-1.
- [23] Wallis SJ, Wall J, Biram RW, *et al.* Association of the clinical frailty scale with hospital outcomes [J]. *QJM*, 2015, 108(12): 943–949. DOI: 10.1093/qjmed/hcv066.
- [24] Shears M, McGolrick D, Waters B, *et al.* Frailty measurement and outcomes in interventional studies: protocol for a systematic review of randomised control trials [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12): e018872. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018872.
- [25] Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, *et al.* The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes [J]. *Age Ageing*, 2014, 43(1): 10–12. DOI: 10.1093/ageing/af1160.
- [26] McDonagh J, Ferguson C, Newton PJ. Frailty assessment in heart failure: an overview of the multi-domain approach [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(1): 17–23. DOI: 10.1007/s11897-018-0373-0.
- [27] Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz B, *et al.* Validity and reliability of the Polish version of the Tilburg Frailty Indicator (TFI) [J]. *J Frailty Aging*, 2016, 5(1): 27–32. DOI: 10.14283/jfa.2015.66.
- [28] Joseph SM, Rich MW. Targeting frailty in heart failure [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(4): 31. DOI: 10.1007/s11936-017-0527-5.

(编辑: 兆瑞臻)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

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

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn