

· 老年人衰弱与肌少症专栏 ·

衰弱与心血管疾病关系的研究进展

徐伟豪^{1,2}, 胡亦新^{1,2*}

(¹解放军总医院南楼保健科, ²国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

【摘要】 衰弱是一种复杂的老年综合征, 可导致老年人抗应激能力和维持自身稳态能力降低, 与跌倒、失能和死亡等不良结局相关。心血管疾病在老年人群中有很高的发病率, 且越来越多的研究发现衰弱和心血管疾病关系密切, 衰弱能够影响多种心血管疾病如心力衰竭、高血压等预后。因此, 在临床工作中充分认识衰弱和心血管疾病的关系以及衰弱对心血管疾病预后的影响, 可帮助临床医师为心血管疾病患者制定更好的疾病管理策略, 有效地延缓或避免不良结局发生。

【关键词】 老年人; 心血管疾病; 预后; 衰弱; 评估

【中图分类号】 R544.1; R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.076

Research progress in relationship between frailty and cardiovascular diseases

XU Wei-Hao^{1,2}, HU Yi-Xin^{1,2*}

(¹Department of Health Care, South Building, Chinese PLA General Hospital, ²National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Frailty is a complex age-related syndrome that can lead to reduced anti-stress capacity and ability to maintain homeostasis in the elderly and is associated with adverse outcomes such as falls, disability, and mortality. Cardiovascular diseases have a high incidence in the elderly population, and more and more studies have found that frailty and cardiovascular diseases are closely associated, and frailty can affect the prognosis of many cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension. Therefore, clinicians should fully understand the relationship between frailty and cardiovascular diseases and the effect of frailty on the prognosis of cardiovascular diseases in clinical practice, which will be helpful to better disease management strategies in order to effectively postpone or avoid adverse outcomes.

【Key words】 aged; cardiovascular diseases; prognosis; frailty; assessment

This work was supported by the Specialized Research Fund for Healthcare of Military (15BJZ41) and Open Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (NCRCG-PLAGH-2017010).

Corresponding author: HU Yi-Xin, E-mail: chhyxcn@126.com

衰弱主要指多系统正常生理功能储备降低及由此引发的机体易损性增加的复杂老年综合征, 可导致老年人抗应激能力和维持自身稳态能力下降^[1]。衰弱是衰老的表型之一, 随年龄的增长, 衰弱的发生率亦增加, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生率亦增加。越来越多研究发现, 衰弱和 CVD 关系密切, 两者有部分相同的发病基础, 且相互恶化预后^[2,3], 但在 CVD 中衰弱的评估和管理还未得到重视, 需进一步临床研究的证据。本文就衰弱与 CVD 关系的最新研究进展进行综述。

1 心血管疾病研究领域的衰弱评估方法

近年来衰弱对 CVD 预后的影响逐渐成为 CVD

研究领域的一个热点。但对 CVD 患者衰弱状况的评估方法, 目前尚无统一规范。在急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 研究领域, 国外学者多采用 Fried 表型评分^[4]或改进的 Fried 评分法进行评估^[5], 包括非故意的体质量减轻、疲乏、体力活动减少、行走速度下降和握力下降 5 项评估指标。亦有学者采用加拿大健康与老龄化研究临床衰弱量表 (Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale, CSHA-CFS)、埃德蒙顿衰弱量表 (Edmonton Frail Scale, EFS) 或 Green 衰弱评分进行相关研究。McDonagh 等^[6]对近年来用于心力衰竭患者衰弱状况的评估方法进行综述, 纳入分析的 20 个心力衰竭相关研究共采用了 7 种衰弱评估方法, 最常见的为

收稿日期: 2018-02-26; 修回日期: 2018-04-13

基金项目: 军队保健专项课题 (15BJZ41); 国家老年疾病临床医学研究中心开放课题 (NCRCG-PLAGH-2017010)

通信作者: 胡亦新, E-mail: chhyxcn@126.com

Fried 表型评分或改进的 Fried 评分法,其次为老年综合状况评估法(comprehensive geriatric assessment, CGA),其他评估方法还包括衰弱指数(frailty index, FI)评估法,衰弱分级系统(frailty staging system, FSS),CSHA-CFS, Tiburg 衰弱指数(Tiburg frailty index, TFI)法及欧洲健康、老龄与退休研究衰弱指数 I (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe Frailty Index I, SHARE-FI I)。而在研究衰弱对高血压患者的预后影响时,国外学者多采用步速、FI 和 TFI 评估患者的衰弱状况。

2 衰弱与 CVD 相关发病机制

衰弱和 CVD 可能存在部分相同的发病机制。衰弱和 CVD 的发生均与炎症通路的激活相关^[7]。研究发现,衰弱患者和 CVD 患者的血液中炎症标志物(高敏 C-反应蛋白及白细胞介素-6)和炎症细胞(中性粒细胞和单核细胞)水平均出现轻度增高^[8],血栓标志物Ⅷ因子和 D-二聚体水平增高。炎症反应能触发脂蛋白的氧化和粥样斑块的不稳定性,增加心血管事件的发生风险^[9],亦能通过引发异常分解代谢状态而导致基因表达及相关生理性活动的改变^[10],出现氨基酸由骨骼肌到其他组织器官的再分布^[11],引起肌肉损失和肌肉代谢改变,最终导致机体在面对应激源时维持和修复自身的能力下降^[12]。这些炎症倾向和神经激素分泌的变化加剧了身体组分的改变,进而导致机体活力降低和食欲下降^[13]。但当前衰弱的具体发病机制尚未完全被揭示,是否有其他机制参与衰弱的发生仍需继续探索。

3 衰弱与 CVD 预后关系

研究发现,衰弱和 CVD 关系密切,CVD 患者发生衰弱的风险较一般患者更高^[5],而衰弱患者 CVD 发病风险亦明显升高^[14]。目前有关衰弱和 CVD 关系的研究主要集中在衰弱对 CVD 预后影响方面,这其中又以衰弱对 ACS、心力衰竭、高血压等预后影响的研究最多。此外,关于衰弱与代谢综合征及心脏手术关系的报道亦逐年增多,现分述于下。

3.1 衰弱与 ACS

近年来较多研究表明,衰弱可影响 ACS 患者的预后。TRILOGY-ACS 研究采用 Fried 简化评分方法对 4996 例年龄≥65 岁的老年 ACS 患者衰弱情况进行评估,并分析衰弱与主要研究终点(心血管死亡、心肌梗死及 30 个月内脑卒中)的相关性,结果表明,衰弱和衰弱前期均与主要研究终点独立相关(衰弱: $HR = 1.52, 95\% CI 1.18 \sim 1.98, P = 0.002$;衰

弱前期: $HR = 1.33, 95\% CI 1.15 \sim 1.54, P < 0.001$),提出衰弱评估可作为对全球急性冠脉综合征登记(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)研究评分的补充,用于 ACS 患者的风险预测^[5]。

梅奥诊所一项包含 342 例年龄>65 岁 ACS 患者的研究显示^[15],衰弱≥5 分(采用 Green 量表评估)与合并症均是全因死亡的独立预测因素,建议将衰弱及合并症纳入老年 ACS 患者常规风险评估项目。Hansson^[9]以 EFS 评估 ACS 老年患者的衰弱状况,结果显示高 EFS 评分与更长的平均住院时间、患者 1 年内死亡独立相关。Ekerstad 等^[16]使用 CSHA-CFS 评估 ACS 患者的衰弱情况,发现衰弱与复合终点(全因死亡、再次心肌梗死、缺血导致的血运重建、全因住院、大出血、卒中/短暂性脑缺血发作及超过 1 个月透析治疗)发生风险独立相关($OR = 2.2, 95\% CI 1.3 \sim 3.7$),且住院期间死亡率($OR = 4.6, 95\% CI 1.3 \sim 16.8$)及 1 个月内死亡率($OR = 4.7, 95\% CI 1.7 \sim 13.0$)显著增加。而 Blanco 等^[17]对 236 例年龄≥80 岁的 ACS 患者进行随访分析,以 EFS 评估患者的衰弱状况,同样发现衰弱是 ACS 发病后中期全因死亡的独立预测因素。

衰弱除了能够影响 ACS 患者预后,还可对 ACS 患者药物治疗的选择产生影响。衰弱多发生于老年患者,导致患者肌肉量减少及由此引发的体质量下降,而上述症状都是出血性并发症的显著危险因素。因此,在 ACS 患者合并衰弱时,应根据患者病情选择出血并发症风险较小的抗凝药物(如保守治疗使用黄达肝癸钠,血运重建治疗使用比伐芦定)。选择抗血小板药物时亦应权衡血小板抑制和出血性并发症的风险。美国心脏病学会推荐在预测 ACS 风险和选择 ACS 治疗方案时应将衰弱、认知功能及合并症纳入评估范围。

3.2 衰弱与心力衰竭

有研究发现,心力衰竭是发生衰弱的危险因素,而衰弱亦可影响心力衰竭患者的预后。美国一项包含 448 例心力衰竭患者的社区内研究显示,衰弱患者急诊就诊风险($RR = 1.92, 95\% CI 1.30 \sim 2.83, P = 0.001$)及住院风险($RR = 1.65, 95\% CI 1.17 \sim 2.34, P = 0.004$)均显著升高^[18]。一项包含 622 例心力衰竭患者的研究发现,衰弱患者的心力衰竭住院率(20.5% vs 13.3%, $P = 0.01$)和随访 1 年死亡率(16.9% vs 4.8%, $P < 0.001$)显著高于非衰弱患者^[19]。另外,有研究通过 Fried 表型评分评估 497 例稳定心力衰竭住院患者的衰弱状况并随访衰弱对其预后影响,结果显示存在衰弱的患者出院后

1年内死亡风险显著高于非衰弱患者($HR=1.98$, $95\% CI 1.20 \sim 3.27$, $P=0.007$)^[20]。由此可见,合并衰弱的心力衰竭患者临床预后明显不及未合并衰弱患者,这为临床诊治合并衰弱的心力衰竭患者提高了警惕。

3.3 衰弱与高血压

衰弱与高血压亦可相互影响预后。Kang等^[21]对4353例年龄>65岁的社区老年人行横断面调查,以FI评估老年人群的衰弱状况,调查发现,衰弱老年人的高血压患病率(67.8%)明显高于健康人群(49.2%)和衰弱前期人群(60.8%)。而Nicholas等^[22]以FI评估SPRINT试验中纳入的9036例高血压患者的衰弱状况,并研究衰弱对高血压患者不良事件发生情况的影响,结果显示FI每增加1%,严重跌倒风险增加3.5%,全因住院风险亦增加近3.8%。而在针对高血压对衰弱的影响研究中,Aprahamian等^[23]通过FRAIL(fatigue, resistance, ambulation, illnesses, and loss of weight)评分评估患者衰弱状态并进行横断面调查发现,高血压患者较一般人群发生衰弱的风险增加77%,高血压合并衰弱对患者预后效果更差。另外,英国一项包含144 403例年龄≥80岁患者的队列研究显示,以收缩压水平和衰弱状况对研究人群进行分组,随访5年后,患者死亡率随衰弱严重程度增加而增加,严重衰弱且收缩压小于110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的患者死亡率最高^[24]。

3.4 衰弱与危症代谢综合征

研究表明,危症代谢综合征(metabolic syndrome, MS)患者较一般人群衰弱发生风险增加53%,步速减慢风险增加37%,疲乏风险增加21%,握力下降风险增加31%^[25]。Pérez-Tasigchana等^[26]对1499例社区内年龄≥60岁的人群分析发现,MS人群比非MS人群衰弱发生风险显著增加($OR=1.85$, $95\% CI 1.12 \sim 3.05$)。Hwang等^[27]纵向队列研究入选1839例社区居民,以Fried衰弱评分评估研究对象的衰弱状况,结果显示腹型肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)均与衰弱的发生明显相关。MS通常伴随外周IR、慢性炎症反应、氧化应激激活以及肾素-血管紧张素轴的下调,这些变化可能对机体多个系统的正常生理功能(如营养与认知)产生有害作用。而IR和慢性炎症与肌少症相关,因此,肌少症可能是MS与衰弱相关性的潜在机制。此外,MS患者脑微血管病变的发生率较高,程度较重,会加速年龄相关的认知和脑功能下降,亦可能成为导致衰弱的原因之一。

3.5 衰弱与心脏干预治疗

较多证据证实,老年患者可从心脏手术中获益。但严重衰弱的患者由于生理功能储备降低,对应激源(如手术操作)抵抗能力下降,导致其不能耐受手术或手术获益降低。Lee等^[28]对3826例行心脏手术的患者(包含衰弱患者157例)分析发现衰弱是患者住院期间死亡的独立预测因素(衰弱14.7% vs 非衰弱4.5%)。Sündermann等^[29]报道衰弱综合评分和衰弱预测心脏择期手术后1年死亡的FORECAST系统评估比欧洲心脏手术风险评分及美国胸外科医师协会评分能更有效预测术后1年内死亡率。一项基于美国119个医院15 171例行心脏手术患者的研究发现,步速减慢(衰弱的一种)是接受心脏手术(冠状动脉旁路移植术,主动脉瓣手术,二尖瓣手术)患者术后死亡、住院期间死亡及主要并发症发生率升高的独立预测因素^[30]。因此可得出,衰弱评估可作为辅助心脏手术术后风险的预测手段。

另外,在经皮介入治疗领域,Green等^[31]发现衰弱可显著增加接受经皮主动脉瓣置换术的老年患者(平均年龄86岁)术后1年死亡率($HR=3.5$, $95\% CI 1.4 \sim 8.5$, $P=0.007$),但并未增加围手术期并发症的发生风险。而上文已述,合并衰弱的老年ACS患者死亡率高,预后不佳,老年患者在接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗时易发生出血、造影剂肾病等并发症。因此对非ST段抬高型急性冠脉综合征(non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI)的老年患者倾向于采取保守治疗方案。近期Núñez等^[32]对270例年龄>65岁行PCI治疗的NSTEMI患者进行分析,以Fried评分法评估患者的衰弱状况,发现Fried≥3分的患者其术后全因死亡风险及心血管事件再住院风险降低,提示对衰弱患者给予积极的治疗方案亦可使其获益。

4 展望

当前CVD在中国乃至世界范围内仍是居民死亡的首要原因,对CVD患者进行有效的一级及二级预防仍是临床医师的工作重点。早期研究发现衰老状态是可逆的,因此临床医师应将衰弱视为CVD患者的一种可变的危险因素,重视对CVD患者衰弱状况的筛选、评估和危险分层,但目前尚无针对CVD患者有效的衰弱预测模型。对合并衰弱的CVD患者应对其进行有效的心脏康复训练,以期改善此类患者的预后。因此,在CVD领域形成统一、有效的衰弱评估方法是未来衰弱研究的重点之一。

【参考文献】

- [1] Clegg A, Young J, Iliffe S, *et al.* Frailty in elderly people[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 752-762. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- [2] Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, *et al.* Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M158-166. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M158.
- [3] Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, *et al.* Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure[J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(12): 723-730. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01572.x.
- [4] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M146-156.
- [5] White HD, Westerhout CM, Alexander KP, *et al.* Frailty is associated with worse outcomes in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insight from the targeted platelet inhibition to clarify the optimal strategy to medically manage acute coronary syndromes (TRILOGY ACS) trial[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(3): 231-242. DOI: 10.1177/2048872-615581502.
- [6] 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: 10.1177/1474-515117708888.
- [7] Walston J, McBurnie MA, Newman A, *et al.* Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(20): 2333-2341.
- [8] Cesari M, Penninx BW, Pahor M, *et al.* Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InChianti Study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59(3): 242-248.
- [9] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695. DOI: 10.1056/NEJMr043430.
- [10] Fedarko NS. The biology of aging and frailty[J]. *Clin Geriatr Med*, 2011, 27(1): 27-37. DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.006.
- [11] Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, *et al.* Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(3): 422-429. DOI: 10.1093/ajcn/78.3.422.
- [12] Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition[J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 1-17. DOI: 10.1007/s00726-009-0269-0.
- [13] Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome[J]. *Am J Med*, 2007, 120: 748-753. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.10.018.
- [14] Veronese N, Siegristdottir K, Eiriksdottir G, *et al.* Frailty and risk of cardiovascular diseases in older persons: the age, gene/environment susceptibility-REYKJAVIK study[J]. *Rejuvenation Res*, 2017, 20(6): 517-524. DOI: 10.1089/rej.2016.1905.
- [15] Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, *et al.* Prognostic value of geriatric conditions beyond age after acute coronary syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(6): 934-939. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.01.018.
- [16] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, *et al.* Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2011, 124(22): 2397-2404. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025452.
- [17] Blanco S, Ferrières J, Bongard V, *et al.* Prognosis impact of frailty assessment by the Edmonton Frail Scale in the setting of acute coronary syndrome in the elderly[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(7): 933-939. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.026.
- [18] 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.
- [19] Lupón J, González B, Santa Eugenia S, *et al.* Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61(8): 835-842.
- [20] Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, *et al.* The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: a prospective study in six Spanish hospitals[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 296-303. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.016.
- [21] Kang MG, Kim SW, Yoon SJ, *et al.* Association between frailty and hypertension prevalence, treatment, and control in the elderly Korean population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7542. DOI: 10.1038/s41598-017-07449-5.
- [22] Nicholas MP, Jeff DW, William BA, *et al.* Characterizing frailty status in the systolic blood pressure intervention trial[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(5): 649-655. DOI: 10.1093/gerona/qlv228.
- [23] Aprahamian I, Sasaki E, Dos Santos MF, *et al.* Hypertension and frailty in older adults[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1): 186-192. DOI: 10.1111/jch.13135.
- [24] Rath R, Nisha CH, Shota H, *et al.* Systolic blood pressure trajectory, frailty and all-cause mortality over 80 years of age: cohort study using electronic health records[J]. *Circulation*, 2017, 135(24): 2357-2368. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687.
- [25] Giovanni V. The metabolic syndrome: a risk factor for the frailty syndrome? [J]. *JAMDA*, 2016, 17(4): 364-366. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.01.005.
- [26] Pérez-Tasigchana RF, León-Muñoz LM, Lopez-García E, *et al.* Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study[J]. *Age Ageing*, 2017, 46(5): 807-812. DOI: 10.1093/ageing/afx023.
- [27] Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, *et al.* Association of frailty and cardiometabolic risk among community-dwelling middle-aged and older people: results from the I-Lan longitudinal aging study[J]. *Rejuvenation Res*, 2015, 18(6): 564-572. DOI: 10.1089/rej.2015.1699.
- [28] Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, *et al.* Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery[J]. *Circulation*, 2010, 121(8): 973-978. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841437.
- [29] Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, *et al.* Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(1): 33-37. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.04.013.
- [30] Afilalo J, Kim S, O'Brien S, *et al.* Gait speed and operative mortality in older adults following cardiac surgery[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(3): 314-321. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0316.
- [31] Green P, Woglom AE, Genereux P, *et al.* The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(9): 974-981. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.06.011.
- [32] Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, *et al.* Percutaneous coronary intervention and recurrent hospitalizations in elderly patients with non-ST segment acute coronary syndrome: the role of frailty[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 456-458. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.151.

(编辑: 张美)