

老年人衰弱和射血分数保留性心力衰竭病理生理学机制的研究进展

宋雨 李耘 马丽娜

(首都医科大学宣武医院老年医学科 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053)

【摘要】 衰弱和射血分数保留性心力衰竭是具有密切关联的疾病,二者具有共通的病理生理学机制,如慢性炎症、氧化应激、内分泌代谢和神经激素调节异常等,通过上述多种潜在机制的相互作用加速了二者的疾病进程,从而共同导致老年患者的不良预后。目前针对衰弱及射血分数保留性心力衰竭的干预方式有限,尤其是药物治疗尚存在局限性,深入认识衰弱和射血分数保留性心力衰竭的病理生理学机制有助于探索二者潜在的治疗靶点,以期改善老年患者的预后。

【关键词】 衰弱;射血分数保留性心力衰竭;炎症;氧化应激

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.010

Pathophysiological Mechanisms of Frailty and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly

SONG Yu, LI Yun, MA Lina

(Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Research Center for Geriatric Medicine, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Frailty and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) are closely related diseases that share common pathophysiological mechanisms, such as chronic inflammation, oxidative stress, abnormal endocrine metabolism and neurohormonal regulation, which interact with each other to accelerate the disease process and lead to the poor prognosis in elderly patients. The current interventions for frailty and HFpEF are limited, especially in terms of pharmacological treatment. An in-depth understanding of the pathophysiological mechanisms of frailty and HFpEF will help to explore potential therapeutic targets in order to improve the prognosis of elderly patients.

【Key words】 Frailty; Heart failure with preserved ejection fraction; Inflammation; Oxidative stress

衰弱是老年人一种常见的与年龄相关的生理状态,通常伴有多个器官系统生理功能的下降,其特征是对应激事件易感性增加,进而出现不成比例的功能下降,易导致失能和死亡等不良结局^[1]。射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是老年人常见的心力衰竭亚型,其年龄更大、共病程度高且生活质量差,HFpEF 具有与衰弱相似的临床特征,如疲乏、肌肉减少和躯体功能下降^[2]。目前尚缺乏针对衰弱的有效治疗药物,且传统的心力衰竭治疗药物对 HFpEF 疗效亦不肯定。研究发现衰弱和 HFpEF 具有共通的病理生理学机制,如慢性炎症、线粒体功能障碍、氧化应激、内分泌代谢和神经激素调节异常等。深入了解二者的病理生理学机制对未来探索潜在的治疗和干预措施具有重要意义。

1 慢性炎症

慢性低度炎症是导致衰老的重要生理学机制,导致炎症和促炎状态的原因包括遗传因素、端粒缩短、细胞衰老和线粒体功能障碍等^[3]。在各个年龄层的老年人群中均发现了衰弱与 C 反应蛋白和白介素(IL)等炎性生物标志物的关联,衰弱患者 C 反应蛋白、IL-6 和 IL-1Ra 水平升高^[4],衰弱前期患者也具有较高的 C 反应蛋白及 IL-6 水平^[5]。炎症导致衰弱已在动物实验中得到广泛认证。IL-10^{tm/tm}小鼠是经典的衰弱小鼠模型,此类小鼠 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 等炎症及细胞因子水平升高,表现为肌肉无力及心血管功能受损,与人类衰弱表型相似^[6]。核因子 κ B1^{-/-}小鼠模型进一步验证了炎症在衰弱发展中的重要作用,核因子 κ B-p105/p50 亚基缺乏会引起慢性低

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008604)

通信作者:李耘, E-mail:liy_xw@sina.com;马丽娜, E-mail:malina0883@126.com

度炎症,加速小鼠的衰老进程,导致与人类衰弱表型相似的机体变化,如肌少症、体重减轻和心肌肥厚等^[7]。上述临床研究及小鼠衰弱模型研究均提示炎症机制在衰弱的发生和发展中起到重要作用。

HFpEF 也与炎症密切相关,与射血分数降低性心力衰竭相比,HFpEF 患者炎症水平更高,且全身性炎症及微血管炎症均是其重要的促炎机制^[8]。心血管疾病危险因素包括肥胖、高血压和糖尿病等,均可诱发全身性促炎状态及冠状动脉微血管炎症。炎症作用下一氧化氮生物利用度降低,进而血管内皮细胞和心肌细胞水平的环磷酸鸟苷含量下降且蛋白激酶 G 活性降低,促进心肌细胞肥大、心肌细胞僵硬增加及间质纤维化,导致舒张功能障碍及 HFpEF 的发生^[9]。心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)具有促炎效应,心脏磁共振检查证实 HFpEF 患者 EAT 体积显著增加,且 EAT 沉积量与年龄和体质指数增加有关^[10]。EAT 引起慢性炎症细胞浸润,并高表达 IL-6、肿瘤坏死因子- α 和 IL-1 β 等促炎因子,加速冠状动脉粥样硬化进程并增加脂肪来源的缩血管物质,导致心肌和骨骼肌微血管减少及组织灌注受损^[11]。同时过多的 EAT 增加心包约束性,上述机制共同作用促使 HFpEF 的发生和发展。

2 线粒体功能障碍和氧化应激

线粒体功能障碍及 DNA 损伤是衰弱和心力衰竭共通的生物学过程,可导致机体代谢障碍和细胞衰老,最终引起细胞坏死,从而引发异常炎症介质的产生和免疫激活。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是线粒体呼吸链中产生的活性分子,过量 ROS 对蛋白质、DNA 和脂质等细胞组分产生损害作用,从而破坏线粒体功能,进一步增加 ROS 的生成,以上过程被称为氧化应激。现有研究发现衰弱与多种氧化应激生物标志物的变化有关。脂蛋白磷脂酶 A2 及 8-异前列腺素是氧化应激的生物标志物,在年龄 > 60 岁的老年人群中衰弱与脂蛋白磷脂酶 A2 及 8-异前列腺素水平升高有关^[12]。此外,8-羟基-2'-脱氧鸟苷是氧化性 DNA 损伤的产物,其水平在衰弱老年人中显著增加^[13]。羰基化蛋白是蛋白质氧化损伤的指标,其水平与老年人握力、步速下降及生活依赖等衰弱表现显著相关^[14]。动物实验进一步验证了衰弱与氧化应激的相关性。缺少抗氧化酶 Cu/Zn 超氧化物歧化酶的 Sod1KO 小鼠是一种新型衰弱模型,与人类衰弱表型具有一致性,包括体重减轻、体力活动减少和疲乏等特征,Sod1KO 小鼠表现为衰弱的机制包括氧化应激、线粒体功能障碍和细胞衰老^[15]。

ROS 过表达及线粒体功能障碍在心脏衰老中起

到重要作用,心肌中线粒体含量较其他组织更高,以满足心肌做功的高能量状态,但高水平线粒体含量增加了氧化损伤风险^[16]。早衰小鼠线粒体 DNA 聚合酶发生突变,表现出明显的心肌肥厚和纤维化,并导致收缩及舒张功能障碍^[17]。过氧化氢酶高表达以消除 ROS,可延缓衰老小鼠心肌肥厚、纤维化和舒张功能障碍的发展^[18]。上述研究显示氧化应激和线粒体损伤促进心脏衰老,进而诱发 HFpEF。脂联素具有心脏保护作用,脂肪组织过量使脂联素水平下调,HFpEF 中脂联素缺乏导致心肌氧化应激增加和细胞内钙调节蛋白水平下调,进而加重心肌肥厚和舒张功能障碍^[19]。信号转导及转录激活因子 3 可抑制氧化应激并改善线粒体功能,缺乏信号转导及转录激活因子 3 的小鼠会随年龄增长出现促炎性细胞因子增加及心肌纤维化^[20]。高水平 ROS 可引起核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体介导炎性因子的过表达及免疫反应的激活,与野生型小鼠相比,缺乏 NLRP3 炎性小体的成年小鼠表现出步行距离增加和活动时间延长^[21]。研究发现心力衰竭患者中存在 NLRP3 通路的激活^[22],因此氧化应激相关的 NLRP3 炎性小体高表达可能是衰弱和心力衰竭相互作用的共同途径。

3 内分泌代谢及神经激素调节异常

衰弱与糖代谢失衡有关,衰弱患者表现出生长激素水平升高、胰岛素样生长因子 1 水平下降和胰岛素抵抗^[23]。研究发现皮质醇及脱氢表雄酮与肌肉代谢相关,皮质醇水平升高可刺激肌肉分解代谢,而脱氢表雄酮水平降低则减弱肌肉合成代谢。上述内分泌代谢异常共同作用促使肌肉分解超过肌肉合成,导致肌肉质量减少和肌力下降,进而引发肌少症,促进衰弱的发生^[24]。心力衰竭患者也存在生长激素-胰岛素样生长因子 1 轴、皮质醇调节异常及胰岛素抵抗,导致心肌肥厚、线粒体功能障碍及血管内皮功能障碍,进而促进 HFpEF 的发展^[25]。

过度激活的肾上腺素能系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)是导致心脏衰老的机制之一。心脏 β 肾上腺素能受体激活可增加心率和心肌收缩力,但心肌对 β 肾上腺素的反应性随年龄增长而下降,其原因可能与血液循环中高儿茶酚胺水平导致 β 肾上腺素能通路慢性激活有关^[26],肾上腺素能系统慢性激活诱导线粒体 ROS 水平升高,通过氧化应激引起心脏损害^[16]。RAAS 慢性激活也在心脏衰老中发挥作用,血管紧张素 II 作用于年轻小鼠可导致心肌肥厚、纤维化和松弛性下降等具有 HFpEF 特征的心脏衰老表现^[27]。此外 RAAS 可能在促进肌少症和衰弱的发生

中起到一定作用。动物实验显示外源性血管紧张素 II 导致骨骼肌萎缩并伴有 ROS 水平升高,从而促进衰弱的发生^[28]。因此,神经激素调节异常也是导致衰弱和 HFpEF 的潜在病理生理学机制。

4 小结

随着老年人年龄的增长,衰弱的患病率也随之升高,合并衰弱的老年心血管疾病患者生活质量显著下降,未来发生心血管事件及全因死亡风险明显升高^[29]。HFpEF 整合了各种心血管危险因素亦影响老年人预后。慢性促炎状态、氧化应激及内分泌功能异常加速骨骼肌和心肌组织结构及功能损害,加之心力衰竭相关的神经内分泌通路激活和慢性组织灌注不足,上述机制共同导致心血管和多个器官系统结构及功能异常,使生理储备下降和机体脆弱性增加,进而出现衰弱。衰弱是动态的且早期阶段可逆,运动治疗及减肥等干预措施可使衰弱患者获益,亦可改善 HFpEF 患者的预后。然而二者的药物治疗存在局限性,目前针对衰弱尚无有效的治疗药物,且传统心力衰竭治疗药物如 RAAS 抑制剂等未在 HFpEF 中显示出肯定的治疗意义^[30]。因此,应重视衰弱和 HFpEF 的病理生理学机制,以期探索潜在的药物治疗和相关干预靶点。

参考文献

- [1] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(6):392-397.
- [2] Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥ 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(11):e005254.
- [3] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9):505-522.
- [4] Velissaris D, Pantzaris N, Konari I, et al. C-reactive protein and frailty in the elderly: a literature review[J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(6):461-465.
- [5] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 31:1-8.
- [6] Walston J, Fedarko N, Yang H, et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(4):391-398.
- [7] Jurk D, Wilson C, Passos JF, et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice[J]. *Nat Commun*, 2014, 2:4172.
- [8] Tromp J, Westenbrink BD, Ouwkerk W, et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(10):1081-1090.
- [9] Paulus WJ, Tschöpe 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.
- [10] vanWoerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(11):1559-1566.
- [11] Christensen RH, von Scholten BJ, Lehrskov LL, et al. Epicardial adipose tissue: an emerging biomarker of cardiovascular complications in type 2 diabetes? [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11:2042018820928824.
- [12] Liu CK, Lyass A, Larson MG, et al. Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: the Framingham Offspring Study [J]. *Age (Dordr)*, 2016, 38(1):1.
- [13] Wu IC, Shieh SC, Kuo PH, et al. High oxidative stress is correlated with frailty in elderly Chinese[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(9):1666-1671.
- [14] de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, et al. Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: a principal component analysis approach[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6):663-670.
- [15] Deepa SS, van Remmen H, Brooks SV, et al. Accelerated sarcopenia in Cu/Zn superoxide dismutase knockout mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132:19-23.
- [16] Dai DF, Chen T, Johnson SC, et al. Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(12):1492-1526.
- [17] Dai DF, Chen T, Wanagat J, et al. Age-dependent cardiomyopathy in mitochondrial mutator mice is attenuated by overexpression of catalase targeted to mitochondria[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(4):536-544.
- [18] Dai DF, Rabinovitch PS. Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, 19(7):213-220.
- [19] Tanaka K, Wilson RM, Essick EE, et al. Effects of adiponectin on calcium-handling proteins in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6):976-985.
- [20] Jacoby JJ, Kalinowski A, Liu MG, et al. Cardiomyocyte-restricted knockout of STAT3 results in higher sensitivity to inflammation, cardiac fibrosis, and heart failure with advanced age[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22):12929-12934.
- [21] Youm YH, Grant RW, McCabe LR, et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4):519-532.
- [22] Butts B, Gary RA, Dunbar SB, et al. The importance of NLRP3 inflammasome in heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(7):586-593.
- [23] Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, et al. Frailty status and altered glucose-insulin dynamics[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(12):1300-1306.
- [24] Yanagita I, Fujihara Y, Kitajima Y, et al. A high serum cortisol/DHEA-S ratio is a risk factor for sarcopenia in elderly diabetic patients[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(4):801-813.
- [25] 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.
- [26] Ferrara N, Komici K, Corbi G, et al. β -adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications[J]. *Front Physiol*, 2014, 4:396.
- [27] Rosenkranz S. TGF- β 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(3):423-432.
- [28] Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, et al. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(2):143-147.
- [29] Farooqi MAM, Gerstein H, Yusuf S, et al. Accumulation of deficits as a key risk factor for cardiovascular morbidity and mortality: a pooled analysis of 154 000 individuals[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3):e014686.
- [30] Beldhuis IE, Myhre PL, Bristow M, et al. Spironolactone in patients with heart failure, preserved ejection fraction, and worsening renal function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(9):1211-1221.

收稿日期:2021-05-25