

心力衰竭患者骨骼肌改变及其临床意义

肖锦 孙敏 张冬颖

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 心力衰竭患者可能合并骨骼肌改变, 客观表现为肌肉质量减少、肌力下降、身体机能下降。同时, 骨骼肌改变与心力衰竭及其预后密切相关, 严重影响心力衰竭患者的生活质量, 甚至增加心力衰竭患者再住院和死亡风险。现对心力衰竭患者的骨骼肌改变及其临床意义进行综述。

【关键词】 心力衰竭; 骨骼肌改变; 肌肉

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.014

Clinical Significance of Skeletal Muscle Changes in Patients with Heart Failure

XIAO Jin, SUN Min, ZHANG Dongying

(Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Patients with heart failure may have a combination of skeletal muscle changes, which objectively manifest as reduced muscle mass, decreased muscle strength, and decreased physical function. Meanwhile, the skeletal muscle changes are closely associated with heart failure and its prognosis, severely affecting the quality of life of patients with heart failure, and even increasing the risk of rehospitalization and death in patients with heart failure. This paper reviews skeletal muscle changes and its clinical significance in patients with heart failure.

【Key words】 Heart failure; Skeletal muscle changes; Muscle

心力衰竭(心衰)是临床上常见的一类慢性消耗性临床综合征。中国心衰患病率在过去 15 年间增加 44%, 心衰患者增加 900 多万人, 提示中国心衰防治形势十分严峻^[1]。随着认知的不断深入, 心衰患者的骨骼肌改变越来越受到重视。国外研究^[2]表明肌少症在心衰患者中的患病率约为 20%。心衰患者临床上可表现出肌肉质量减少、肌力下降和身体机能下降。合并骨骼肌改变的心衰可能导致运动不耐受加重, 降低患者的生活质量, 增加患者再住院率和死亡风险。目前对于骨骼肌的评估是通过电阻抗法、双能 X 射线以及 CT 或磁共振成像检查来实现的^[3]。现对心衰患者的骨骼肌改变及其临床意义进行综述。

1 心衰患者骨骼肌改变

1.1 肌肉质量改变

肌肉质量是评估肌肉病理改变的重要参数之一, 心衰患者可伴有肌肉质量减少。SICA-HF 研究^[2]纳入 200 例心衰患者[168 例射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者, 32 例射血分数保留的心衰(heart failure with preserved

ejection fraction, HFpEF)患者]进行横断面研究, 结果显示约 20% 心衰患者合并肌肉萎缩, 且男性更明显。该研究说明男性心衰患者可能更容易合并肌肉萎缩。Mancini 等^[4]采用磁共振测量小腿肌肉体积和最大横截面积, 以间接评估受试者(15 例 HFrEF 患者, 10 例健康受试者)的肌肉质量。校正后结果显示, HFrEF 患者小腿肌肉体积[(567 ± 112) cm³/m² vs (675 ± 84) cm³/m², $P < 0.05$]、小腿肌肉最大横截面积[(0.05 ± 0.04) cm²/W vs (0.11 ± 0.09) cm²/W, $P < 0.05$]较正常对照组小^[4], 说明 HFrEF 患者可能伴有肌肉质量减少。Haykowsky 等^[5]采用双能 X 射线对 100 例受试者(60 例 HFpEF 患者, 40 例年龄匹配的健康对照者)的肌肉质量进行评估后发现, HFpEF 患者肌肉质量百分比明显降低(60.1% ± 0.8% vs 66.6% ± 1.0%, $P < 0.0001$), 说明 HFpEF 患者可能合并肌肉减少。目前暂未见中间范围射血分数心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)患者肌肉质量变化的相关报道。但综合上述研究表明, 无论 HFrEF 或 HFpEF 患者, 均可出现骨骼肌质量减少,

基金项目: 国家自然科学基金(82270406); 国家自然科学基金(81970209)

通信作者: 张冬颖, E-mail: zhangdongying@qq.com

HFrEF 患者多表现为肌肉和脂肪含量同时减少^[6],而 HFpEF 患者肌肉质量减少的同时可能伴有脂肪含量增加^[5-6]。

肌肉质量与心衰运动中的氧摄取相关。SICA-HF 研究^[2]中无论是否合并肌肉萎缩,四肢骨骼肌质量与心衰患者运动中的绝对峰值摄氧量呈正相关(非肌肉萎缩: $r=0.574$, $P<0.0001$;肌肉萎缩: $r=0.488$, $P=0.023$);校正年龄、性别、纽约心功能分级以及血红蛋白等因素后,肌肉萎缩与心衰患者运动能力下降独立相关($OR=6.53$, $95\%CI\ 1.56\sim27.37$, $P=0.01$)。在对 HFpEF 患者的研究^[5]中,运动中峰值摄氧量与总骨骼肌质量百分比($r=0.51$, $P<0.0001$)和大腿骨骼肌质量百分比($r=0.52$, $P<0.0001$)均呈正相关。提示心衰患者肌肉质量的减低可导致心衰患者运动中氧摄取降低,可能是限制心衰患者活动的主要原因之一。

但前述研究存在一定局限性:(1)报道均为横断面、小样本研究,证据等级低,不能确定肌肉质量与心衰的因果关系;(2)前述研究均采用正常人群作对照,缺乏各表型心衰患者肌肉质量差异的对比报道;(3)上述试验结果均来自自西方国家,不能反映亚洲或中国人群的真实情况,不能除外地域、种族和饮食习惯等对试验结果的影响。

1.2 肌肉功能改变

1.2.1 肌肉力量改变

肌肉力量是机体姿势维持和随意运动的基础,是评估患者肌肉质量的重要指标。肌肉力量可通过握力、股四头肌力量进行量化^[7]。临床工作中常以手动测力计测量的握力间接评估肌肉力量^[8]。

肌肉力量降低是心衰患者的常见症状之一。一项纳入 73 例 HFrEF 患者和 20 例健康受试者的横断面研究^[9],采用握力评估肌肉力量后发现,HFrEF 患者握力更低[(95 ± 20) kg vs (114 ± 19) kg, $P<0.0001$]。Konishi 等^[10]对 942 例心衰患者(475 例 HFpEF 患者和 467 例 HFrEF 患者)进行多中心前瞻性队列研究后发现,约 61.7% 的心衰患者握力降低,相较于 HFrEF 患者,HFpEF 患者更可能合并握力降低(67.8% vs 55.5%, $P<0.001$),提示心衰表型不同,肌肉力量下降程度不同。

肌肉力量降低与心衰预后密切相关。一项回顾性纵向试验^[11]对 811 例患者[660 例非心衰患者,151 例心衰患者(87 例 HFpEF 患者和 64 例 HFrEF 患者)]进行 3.2 年随访后发现,握力降低的心衰患者生存率最低,其次是握力降低的非心衰患者和握力正常的心衰患者;校正年龄、性别、体重指数等因素后,握力降低的患者死亡风险为 3.42 ($95\%CI\ 1.03\sim11.40$)。

Parahiba 等^[12]对 161 例急性心衰患者进行 90 d 的随访后发现,握力可预测男性急性心衰患者的死亡风险($AUC=0.713$, $P=0.036$)。一项荟萃分析^[13]对 23 480 例心脏病患者进行研究发现,握力是心脏病患者心源性死亡($OR=0.84$, $95\%CI\ 0.79\sim0.89$, $P<0.0001$)、全因死亡($OR=0.87$, $95\%CI\ 0.85\sim0.89$, $P<0.0001$)和心衰再入院($OR=0.88$, $95\%CI\ 0.84\sim0.92$, $P<0.0001$)的独立预测因子。

从上述研究可见,心衰患者常伴肌肉力量降低,且肌肉力量降低与心衰预后相关。目前尚缺乏全身肌肉力量与心衰患者运动不耐受因果关系的研究,握力的测量不能反映躯干和下肢的肌肉力量。未来需更多研究观察躯干、下肢甚至全身肌肉力量与心衰预后的关系。

1.2.2 身体机能的改变

根据世界卫生组织的国际功能分类,身体机能定义为 3 个不同部分之间的相互作用,包括身体结构和功能、最大活动能力以及日常活动能力^[14]。心衰患者可通过身体机能的评估来反映其日常活动能力及最大活动能力受限程度。简易体能状况量表(short physical performance battery, SPPB)、6 分钟步行试验(6 min walking test, 6MWT)和步态速度等方法可用于间接评估身体机能^[15]。

1.2.2.1 SPPB: SPPB 是评估身体机能常用的量表,是包含平衡试验、4 米定时行走试验、定时端坐起立试验的组合。

SPPB 评分降低与心衰及其预后相关。Haykowsky 等^[5]的研究显示 HFpEF 患者 SPPB 评分相较于正常人群降低[(9.9 ± 1.4) 分 vs (11.3 ± 0.8) 分, $P<0.0001$]。通过对 185 例左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 45\%$ 和 164 例 LVEF $<45\%$ 的心衰患者进行比较, LVEF $\geq 45\%$ 患者的 SPPB 评分相较于 LVEF $<45\%$ 心衰患者更低[(5.8 ± 0.2) 分 vs (6.4 ± 0.2) 分, $P=0.024$],可能是因为 LVEF $\geq 45\%$ 的患者中女性更多、体重指数更高^[16]。另一项前瞻性研究^[17]对 542 例心衰患者(187 例 HFrEF 患者, 94 例 HFmrEF 患者, 261 例 HFpEF 患者)的 SPPB 数据进行分析发现,相较于 HFrEF 患者, HFpEF 和 HFmrEF 患者的 SPPB 评分更低[HFrEF 为 12(9~12)分, HFmrEF 为 11(9~12)分, HFpEF 为 11(8~12)分; $P<0.01$];随访 2 年并调整混杂因素后,低 SPPB 评分是 HFrEF 和 HFpEF 患者全因死亡的独立预测因子(HFrEF: $HR=5.38$, $95\%CI\ 2.34\sim14.60$, $P<0.01$; HFpEF: $HR=3.19$, $95\%CI\ 1.68\sim6.22$, $P<0.01$);但低 SPPB 评分和 HFmrEF 全因死亡风险之间

未发现相关性 ($HR = 1.12$, 95% CI 0.36 ~ 3.29, $P = 0.84$)。

综上, SPPB 既可作为筛查身体机能的常见工具, 也可作为 HFrEF 和 HFpEF 全因死亡的预测指标。但它的缺点是不能评估心衰患者的最大运动能力、运动耐力及日常生活质量, 故需结合其他方法来综合评估患者的身体机能。更适用于心衰人群的评估量表有待进一步研究发现。

1.2.2.2 6MWT: 6MWT 最开始用于评估慢性阻塞性肺疾病患者的运动能力和治疗效果^[18-19]。2004 年有学者^[19]提出 6MWT 可用于评估心衰患者的运动能力。

6MWT 距离不仅与心衰严重程度相关, 还与其预后紧密关联。有研究表明心衰患者 6MWT 距离明显下降^[20]; 心衰症状越严重, 6MWT 距离减少越明显^[21]。合并肌肉萎缩的心衰患者, 6MWT 距离更短^[2]。Rostagno 等^[22]对 241 例轻至中度充血性心衰患者进行平均 34 个月的随访后发现, 6MWT 距离 < 300 m 患者的生存率为 62%, 而 6MWT 距离为 300 ~ 450 m 或 > 450 m 患者的生存率为 82%; 校正年龄、LVEF、纽约心功能分级等因素后, 6MWT 距离是心衰患者预后的独立危险因素 ($HR = 0.995$, 95% CI 0.993 ~ 0.997, $P = 0.0005$)。

综上, 6MWT 广泛用于心衰患者的症状及预后评估。但其仅评估心衰患者指定时间内的最大运动能力, 不能明确患者日常生活能力是否受限及受限程度, 未来仍需进一步研究来更加全面地评估心衰患者的运动能力。

1.2.2.3 步态速度: 步态速度是指定距离内患者的步行速度, 是衡量老年人身体机能的指标之一^[23]。近年来, 步态速度被认为与心衰预后有关^[24-25]。

任何年龄段心衰患者步态速度均较正常人低^[26], 步态速度与心衰患者的预后密切相关。IMAGE-HF 的一项子研究^[27]将 331 例年龄 ≥ 70 岁、病情稳定并接受慢性心衰治疗的患者按步态速度三分位数分为 I 组 (步态速度 < 0.65 m/s)、II 组 ($0.66 \leq$ 步态速度 ≤ 0.99 m/s) 和 III 组 (步态速度 > 1.00 m/s)。随访 1 年后发现, 3 组心衰患者心衰再入院率 (I 组为 48.7%, II 组为 36.7%, III 组为 25.0%; $P = 0.002$)、全因死亡率 (I 组为 38.3%, II 组为 21.9%, III 组为 9.1%; $P < 0.001$) 存在差异, 提示步态速度越低, 老年心衰患者因心衰再入院率及全因死亡风险越高^[27]。校正年龄、血压、LVEF 等因素后, 步态速度是老年心衰患者因心衰再入院 ($HR = 0.697$, 95% CI 0.547 ~ 0.899, $P = 0.004$) 和全因死亡 ($HR = 0.62$, 95% CI 0.43 ~ 0.88, $P = 0.008$) 的独立预测因子^[27]。上述研究表明, 心衰

患者步态速度下降, 且与心衰预后明显相关。但步态速度仅衡量心衰患者短距离运动能力, 不能反映心衰患者的最大运动能力, 需与其他试验综合评估心衰患者的运动能力。

综上, 心衰患者身体机能差, 身体机能是心衰患者预后的预测因子。

2 心衰患者骨骼肌改变的机制

2.1 能量代谢异常

心衰患者的肌肉中, 介导能量代谢的线粒体密度下降约 20%^[28], 线粒体氧化磷酸化关键代谢酶的表达水平和酶活性也出现一定程度的降低^[29-31]。此外, 相较于无运动不耐受患者, 运动不耐受心衰患者的骨骼肌高能磷酸盐 (通过运动诱导) 下降更快。

2.2 肌纤维组织形态异常

有研究^[32]指出, 心衰患者肌纤维由有氧代谢为主的 I 型慢氧化纤维向 II 型快速糖酵解纤维转变, 提示心衰患者骨骼肌纤维能量供给方式由有氧代谢转变为快速糖酵解。能量方式的转变使得心衰患者易发生疲劳, 导致运动不耐受^[33]。

2.3 骨骼肌微循环障碍

心衰患者合并肌肉减少, 可能导致外周组织携氧能力减弱及灌注不足。有研究^[34]表明, 心衰患者的峰值摄氧量较正常人降低。而且, 不同表型心衰的微循环障碍程度不同。Bishnu 等指出 HFpEF 患者运动过程中的动静脉氧含量差值较 HFrEF 患者的低 [(11.5 ± 0.27) mL/dL vs (13.5 ± 0.34) mL/dL, $P < 0.0001$], 提示 HFpEF 患者在运动时微循环的氧摄取能力更弱, 但其代偿增加心输出量, 故未引起峰值摄氧量的降低^[34]。Vale-Lira 等^[35]提出 HFpEF 患者运动恢复阶段的肌肉组织氧饱和度和脱氧血红蛋白恢复较 HFrEF 慢, 提示 HFpEF 的骨骼肌微循环障碍可能更严重。

3 总结

心衰患者可能存在骨骼肌的改变, 包括肌肉质量、肌肉力量、身体机能的改变, 客观上表现为肌肉减少、肌力下降以及身体机能降低, 并且肌力下降和身体机能降低严重影响心衰患者的生活质量, 增加死亡风险。但现有研究仍存在一些不足: (1) 中国无确切的数据体现中国心衰人群的肌少症患病率, 且国外的研究大多数为横断面、小样本研究, 证据等级低, 不能确定骨骼肌改变与心衰的因果关系; (2) 缺乏心衰各个表型之间的横向比较; (3) 心衰患者骨骼肌改变的发病机制并不明确, 目前认为心衰患者的肌肉改变可能与能量代谢异常、肌纤维组织形态异常和骨骼肌微循环障碍等有关, 未来需进一步的研究来探索其机

制。因此,目前仍需大样本、多中心的前瞻性队列研究来明确心衰和骨骼肌改变的相互影响,希望以后有更多高质量证据为心衰提供新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1329-1337.
- [2] 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.
- [3] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1):16-31.
- [4] Mancini DM, Walter G, Reichel 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.
- [5] Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(8):968-975.
- [6] Emami A, Saitoh M, Valentova M, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(11):1580-1587.
- [7] Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, et al. Malnutrition and cachexia in heart failure [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(4):475-486.
- [8] Porto JM, Nakaishi APM, Cangussu-Oliveira LM, et al. Relationship between grip strength and global muscle strength in community-dwelling older people [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2019, 82:273-278.
- [9] Loncar G, Bozic B, von Haehling S, et al. Association of adiponectin with peripheral muscle status in elderly patients with heart failure [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(8):818-823.
- [10] Konishi M, Kagiya N, Kamiya K, et al. Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(9):1022-1029.
- [11] Weng SC, Lin CS, Tarn DC, et al. Physical frailty and long-term mortality in older people with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction: a retrospective longitudinal study [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1):92.
- [12] Parahiba SM, Spillere SR, Zuchinali P, et al. Handgrip strength in patients with acute decompensated heart failure: accuracy as a predictor of malnutrition and prognostic value [J]. *Nutrition*, 2021, 91-92:111352.
- [13] Pavasini R, Serenelli M, Celis-Morales CA, et al. Grip strength predicts cardiac adverse events in patients with cardiac disorders: an individual patient pooled meta-analysis [J]. *Heart*, 2019, 105(11):834-841.
- [14] World Health Organisation. Towards a common language for functioning, disability and health: ICF [M]. Geneva: World Health Organisation, 2002.
- [15] Cruz-Jentoft 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.
- [16] Mentz RJ, Whellan DJ, Reeves GR, et al. Rehabilitation intervention in older patients with acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(10):747-757.
- [17] Iwatsu K, Ikeda T, Matsumura K, et al. Gap in the prognostic impact of short physical performance battery among phenotypes of heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 361:85-90.
- [18] Enright PL. The six-minute walk test [J]. *Respir Care*, 2003, 48(8):783-785.
- [19] Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(6):687-691.
- [20] Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(17):2209-2225.
- [21] Peeters P, Mets T. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1996, 51(4):M147-M151.
- [22] Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5(3):247-252.
- [23] Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults [J]. *JAMA*, 2011, 305(1):50-58.
- [24] Lo AX, Donnelly JP, McGwin G Jr, et al. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults ≥ 65 years with heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(6):797-801.
- [25] Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(6):635-642.
- [26] Ozawa T, Yamashita M, Seino S, et al. Standardized gait speed ratio in elderly patients with heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5):3557-3565.
- [27] Pulignano G, Del Sindaco D, di Lenarda A, et al. Incremental value of gait speed in predicting prognosis of older adults with heart failure: insights from the IMAGE-HF study [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(4):289-298.
- [28] Drexler H, Riede U, Münzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure [J]. *Circulation*, 1992, 85(5):1751-1759.
- [29] Seiler M, Bowen TS, Rolim N, et al. Skeletal muscle alterations are exacerbated in heart failure with reduced compared with preserved ejection fraction: mediated by circulating cytokines? [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(9):e003027.
- [30] Mettauer B, Zoll J, Sanchez H, et al. Oxidative capacity of skeletal muscle in heart failure patients versus sedentary or active control subjects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4):947-954.
- [31] Hambrecht R, Adams V, Gielen S, et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(1):174-179.
- [32] 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.
- [33] Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability [J]. *JAMA*, 2006, 295(17):2018-2026.
- [34] Kadariya D, Canada JM, Del Buono MG, et al. Peak oxygen uptake recovery delay after maximal exercise in patients with heart failure [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2020, 40(6):434-437.
- [35] Vale-Lira A, Turri-Silva N, Verboven K, et al. Muscle-skeletal abnormalities and muscle oxygenation during isokinetic strength exercise in heart failure with preserved ejection fraction phenotype: a cross-sectional study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(2):709.

收稿日期:2023-01-08