

· 综述 ·

老年肌少症合并心功能不全的研究进展

胡洁玲^a, 刘童君^a, 梁伟^b

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 a. 全科医学科;b. 老年病科,上海 200025)

关键词:高龄; 肌肉; 肌力; 心功能不全

中图分类号:R337 文献标志码:C 文章编号:1673-6087(2022)05-0405-03

DOI:10.16138/j.1673-6087.2022.05.012

老年肌少症与心功能不全的概述

一、定义

肌少症首次在 1989 年被提出,是指与增龄相关的进行性、全身肌量减少和(或)肌强度下降、肌肉生理功能减退的综合征^[1]。2010 年,欧洲老年人肌少症工作组(European Working Group on Sarcopenia in Older People,EWGSOP)提出了肌少症的定义及诊断^[2]。考虑亚洲人和欧洲人的体型、生活模式等差异,2014 年亚洲肌少症工作组(Asian Working Group for Sarcopenia,AWGS)为亚洲肌少症患者修改制定、发布了类似 EWGSOP 的标准。2019 年,AWGS 仍保留之前的肌少症定义中与年龄相关的肌肉质量减少,同时还要存在肌肉力量和(或)躯体功能下降。

老年肌少症是与年龄相关的骨骼肌量减少和肌功能减退的综合征。对于老年肌少症,Cruz-Jentoft 等^[3]认为肌少症导致老年人丧失自理能力、医疗保健费用负担增加、反复跌倒、交叉感染甚至死亡。为提高老年人的生活质量,对肌少症进一步研究显得十分重要。

另一方面,心功能不全是指由不同病因引起的心脏舒缩功能障碍,在循环血量与血管舒缩功能正常时,心排量不能满足全身代谢对血流的需要,导致血流动力学和神经内分泌系统两方面异常的临床综合征^[4]。

2016 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)心力衰竭(心衰)指南更新分类,分为射血分数降低心衰(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)、射血分数中间值的心衰(heart failure with mid-range ejection fraction,HFmrEF)和射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)三类^[5]。

HFpEF 患者以高龄群体为主,多合并高血压、贫血、心房颤动等慢性疾病。可诱发心肌代偿性的向心性肥厚重构,而左心室壁肥厚可进一步降低左心室顺应性,引起舒张功能降低^[6]。因此,研究心功能不全对促进老年人健康亦十分重要。

二、流行病学

研究指出,大约 50 岁后,肌肉质量每年下降 1%~2%。

60 岁后则每年下降 3%^[7]。国外关于老年肌少症的流行病学数据显示 60~70 岁患病率为 5%~13%,>80 岁为 11%~50%^[8]。

在我国,吴琳瑾等^[9]纳入 2010 至 2018 年期间 18 570 名年龄≥60 岁的老年人,通过荟萃分析得出中国老年人肌少症的患病率为 12%。与此同时,刘嘉璐等^[10]研究发现,60~69 岁老年人肌少症患病率为 4.76%,70~79 岁为 11.29%,>80 岁为 11.59%。患病率随着年龄增长而递增。

高龄是肌少症最主要的患病因素,高龄患者同时存在多种慢性疾病,其中以心功能不全最为重要。在 2013 年期间,Fülster 等^[11]研究招募了 200 例 55~79 岁心衰患者,其中 39 例 63~79 岁患者合并肌少症,患病率达 19.5%。2020 年,蒋庆庆等^[12]一项回顾性研究随机抽取 356 例年龄≥65 岁的研究对象,心衰组患者肌少症患病率为 26.19%,非心衰组患者为 6.38%,差异有统计学意义($P<0.01$)。由此可见,老年肌少症的发展与心功能不全有着不可分割的关系。

老年肌少症与心功能不全的关系

信栓力等^[13]以于邯郸市住院 60 例合并老年肌少症的慢性心衰(chronic heart failure,CHF)患者为研究组,同时入选 60 例同期年龄、性别与之相匹配无老年肌少症的 CHF 患者为对照组。比较 2 组患者的心功能,包括 6 min 步行距离、左心室射血分数。结果显示,合并老年肌少症的 CHF 患者心功能均较未合并老年肌少症的心衰患者低。另外,肖潇等^[14]也发现与非肌少症组相比,肌少症组患者的美国纽约心脏病学会(New York Heart Association,NYHA)心功能分级较差。

胡正光等^[15]纳入 80 例合并肌少症的老年 HFpEF 患者,同时纳入 160 例同期入院、年龄和左心室射血分数匹配的未合并肌少症的患者为对照组。随访期间,30.0%肌少症组患者因心衰再入院,对照组则为 18.1%。

除此以外,日本 Tsuchida 等^[16]指出平均年龄 64 岁的心衰患者合并肌肉萎缩的患病率为 52.6%。Onoue 等^[17]招募了 119 例年龄≥65 岁 CHF 患者,包括 37 例无合并肌少症的 CHF 患者与 82 例合并肌少症的 CHF 患者,经过约 495 d 随访后,发现合并肌少症的 CHF 患者住院率和死亡率均较无合并肌少症的 CHF 患者高,并指出肌少症为心衰预后的独立预测因素。

因此,老年肌少症与心功能不全相关,研究两者之间的关系及作用机制,或能在未来减少老年肌少症合并心功能不全的发病率并作为治疗的基础。

老年肌少症与心功能不全相互作用的可能机制

一、心功能不全对老年肌少症的影响

研究提示心功能不全在老年肌少症进展中与营养不良^[18]、交感-迷走神经功能失调、慢性炎症反应^[19]有关。

1. 营养不良:严重心功能不全患者由于胃肠道及肝脏瘀血致吸收不良,同时受地高辛、 β 受体阻滞剂等治疗药物影响,造成胃纳差^[20-21]。长期缺乏足够的营养物质摄取,如蛋白质等,可造成厌食症和恶病质^[22],使肌肉质量和力量减少,加速老年肌少症的发展。

2. 交感-迷走神经:心衰患者容易并发交感-迷走神经功能失调^[23]。Fonseca等^[24]研究指出老年肌少症合并心功能不全患者交感神经功能亢进,使患者骨骼肌质量减少,改变骨骼肌的形态,从而导致肌少症恶化。

3. 慢性炎症反应:与健康老年人相比,慢性疾病患者,包括心功能不全患者的信号通路改变,促进体内蛋白酶的活性,导致肌原纤维的变性^[25],且毛细血管密度降低^[26]伴随脂肪组织浸润^[27],从而逐渐出现肌肉质量和力量的丢失。

4. 老年肌少症对心功能不全的影响:研究提示老年肌少症参与心功能不全的可能机制与促炎因子、心脏保护因子^[27]、线粒体乙酰化^[28]、胰岛素抵抗^[29]有关。

(1)促炎因子:老年肌少症患者的肌肉减少通常伴随异位脂肪的堆积,脂肪组织产生促炎性细胞因子^[30],通过分解代谢作用负向影响骨骼肌,而且合并老年肌少症的心功能不全患者,血清中的炎症因子水平明显升高,促炎细胞因子如白介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)能加强分解代谢^[31],加上 IL-6、TNF- α 等会破坏心肌细胞,使心肌功能受到不可逆转的损害^[32]。

(2)心脏保护因子:日本 Oshima等^[33]的基础研究证明,在转基因小鼠模型中肌肉可分泌多种心脏保护因子,例如在 Akt 信号介导下的卵白抑素样蛋白 1(follistatin-like-protein, FSTL1)因子是抗心肌细胞凋亡糖蛋白^[34],从而维持心肌细胞功能,以及减弱心脏有害重塑。当老年肌少症发生,心脏保护因子水平也因此会减少,心肌便容易受损。

(3)线粒体乙酰化:Tsuda等^[35]在心衰小鼠模型中发现骨骼肌线粒体乙酰化会降低其动力,从而指出乙酰化酶在老年肌少症患者的心肌细胞线粒体内非常活跃,同时去乙酰化酶活性被抑制,以致线粒体产能障碍,心肌细胞产能障碍,促进心功能不全发展^[36-37]。

(4)胰岛素抵抗:由于机体介导胰岛素处理葡萄糖的组织是肌肉,而老年肌少症患者肌肉组织的丢失伴随脂肪浸润可能引起胰岛素抵抗^[38],增加 2 型糖尿病的风险^[39],容易并发动脉粥样硬化,从而影响心肌供血,导致心功能不全^[40]。

老年肌少症合并心功能不全相互影响表现在:流行病学方面,老年肌少症合并心功能不全的共患率可达到 19.5%或

以上;风险因素方面,高龄为最主要的风险因素,而高龄合并的慢性疾病中,又以心功能不全最重要;作用机制方面,心功能不全在老年肌少症进展中与营养因素、神经功能失调、慢性炎症反应有关;老年肌少症参与心功能不全的可能机制与慢性炎症、代谢紊乱有关。然而,综合现有文献,受样本量较少、随访时间较短等局限,仍缺乏大型临床研究进一步证明老年肌少症与心功能不全相互作用的可能机制。此外,亦缺少针对老年肌少症合并心功能不全的治疗指南和方案。因此,临床医师应充分认识老年肌少症合并心功能不全的相关概念及干预手段,并开展与临床营养科、药剂科、康复科、中医科、护理部的多学科讨论,以更好地调整方案,最终改善老年肌少症合并心功能不全患者的并发症。

[参考文献]

- [1] Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance [J]. J Nutr, 1997, 127(5 Suppl): 990S-991S.
- [2] 姜珊, 康琳, 刘晓红. 2019 亚洲肌少症诊断及治疗共识解读[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(4): 373-376.
- [3] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, et al. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010, 13(1): 1-7.
- [4] 俞锋, 贾敏江. 心功能不全诊治的新进展[J]. 心脏杂志, 2000, 12(1): 34-37.
- [5] 黄峻. 盘点 2016 年心力衰竭临床研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2017, 1(1): 42-47.
- [6] 贾新菊. 射血分数正常的心力衰竭患者研究[J]. 心血管病防治知识, 2019, 9(15): 37-39.
- [7] von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010, 1(2): 129-133.
- [8] von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia[J]. Proc Nutr Soc, 2015, 74(4): 367-377.
- [9] 吴琳瑾, 李静欣. 中国社区老年人肌少症患病率的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(22): 4109-4112.
- [10] 刘嘉璐, 蔡雨阳. 上海市社区老年人肌少症的调查结果以及特点研究[J]. 健康大视野, 2019, 18: 248-249.
- [11] 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.
- [12] 蒋庆庆, 戴朝晖, 段娟, 等. 老年患者肌少症与慢性心力衰竭相关性的临床研究[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 147-150.
- [13] 信栓力, 焦凤辉, 常超, 等. 肌少症对老年慢性心力衰竭患者骨骼肌及心功能的影响[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 751-755.

- [14] 肖潇, 胡松, 赵婷, 等. 肌少症对老年慢性心力衰竭患者肌力和活动能力的影响[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(4): 343-346.
- [15] 胡正光, 赵雯娟, 曹晓霞, 等. 肌少症对老年射血分数保留心力衰竭患者中期预后影响的研究[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(6): 547-550.
- [16] Tsuchida K, Fujihara Y, Hiroki J, et al. Significance of sarcopenia evaluation in acute decompensated heart failure[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(1): 143-148.
- [17] Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, et al. A simple sarcopenia screening test predicts future adverse events in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 301-306.
- [18] Iwakami N, Nagai T, Furukawa TA, et al. Prognostic value of malnutrition assessed by controlling nutritional status score for long-term mortality in patients with acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 529-536.
- [19] Can B, Kara O, Kizilarlanoglu MC, et al. Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(4): 745-752.
- [20] Saitoh M, Dos Santos MR, Emami A, et al. Anorexia, functional capacity, and clinical outcome in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(4): 448-457.
- [21] Wong A, Frishman W. Sarcopenia and cardiac dysfunction[J]. *Cardiol Rev*, 2020, 28(4): 197-202.
- [22] Morley JE. Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(4): 523-526.
- [23] Bano G, Trevisan C, Carraro S, et al. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Maturitas*, 2017, 96: 10-15.
- [24] Fonseca GWPD, Santos MRD, Souza FR, et al. Sympatho-vagal imbalance is associated with sarcopenia in male patients with heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 112(6): 739-746.
- [25] Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(12): 2314-2326.
- [26] Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(4): 492-498.
- [27] Tanaka K, Valero-Muñoz M, Wilson RM, et al. Follistatin like 1 regulates hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(4): 207-221.
- [28] Sundaresan NR, Bindu S, Pillai VB, et al. SIRT3 blocks aging-associated tissue fibrosis in mice by deacetylating and activating glycogen synthase kinase 3 β [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 36(5): 678-692.
- [29] 张音, 沈宏华, 许轶明, 等. 肌少症的诊断与治疗研究进展[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(3): 220-224.
- [30] Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Systemic inflammation, body composition, and physical performance in old community-dwellers[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(1): 69-77.
- [31] Webster JM, Kempen LJAP, Hardy RS, et al. Inflammation and skeletal muscle wasting during cachexia [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 597675.
- [32] Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Tumor necrosis factor alpha signaling in skeletal muscle[J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(8): 501-508.
- [33] Oshima Y, Ouchi N, Sato K, et al. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart[J]. *Circulation*, 2008, 117(24): 3099-3108.
- [34] Mattiotti A, Prakash S, Barnett P, et al. Follistatin-like 1 in development and human diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(13): 2339-2354.
- [35] Tsuda M, Fukushima A, Matsumoto J, et al. Protein acetylation in skeletal muscle mitochondria is involved in impaired fatty acid oxidation and exercise intolerance in heart failure[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(5): 844-859.
- [36] Zhang J, Xiang H, Liu J, et al. Mitochondrial sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target [J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8315-8342.
- [37] Parodi-Rullón RM, Chapa-Dubocq XR, Javadov S. Acetylation of mitochondrial proteins in the heart [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1094.
- [38] St-Jean-Pelletier F, Pion CH, Leduc-Gaudet JP, et al. The impact of ageing, physical activity, and pre-frailty on skeletal muscle phenotype, mitochondrial content, and intramyocellular lipids in men[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(2): 213-228.
- [39] Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities[J]. *J Endocrinol*, 2016, 229(2): R67-R81.
- [40] Hong SH, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 494.

(收稿日期: 2021-07-28)

(本文编辑: 田 甜)