

# 心率对心力衰竭患者预后的影响

任 妍综述 张凤如审校

**【摘要】** 心力衰竭作为很多心血管疾病的最终恶化趋势,对于其相关的临床诊疗近年来有了很大进步。近年的临床研究也显示,快速心率对于心力衰竭患者的病情发生、发展及预后有着重要的影响,当心率控制在适当范围内可明显改善心功能不全的预后。对心率的严密监控能够有效地指导临床诊疗,并且通过指数差异预测心力衰竭的预后,从而有效地判断治疗效果。心率也就成为心血管疾病,尤其是心力衰竭预后的有效预测指数。

**【关键词】** 心率;心力衰竭;预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.002

近年来大量临床试验表明心率对于心脏疾病的发生、发展及预后有着一定程度的影响,其中包括对于慢性心力衰竭(CHF)患者预后的影响。心率的异常增快,对于心力衰竭患者的心脏输出量改变、心肌耗氧增加等方面都有着密不可分的关系,直接或间接地对心力衰竭的预后有着一定影响。

在一些临床研究中显示,心率上升与全因死亡率、心血管死亡率以及因慢性心力衰竭导致的死亡均独立相关。静息心率是最有力的紧急心脏移植或者死亡的预测。

基础心率在 70 次/分及以上的患者有较高的心血管死亡率(34%,  $P = 0.0041$ )、较高的心力衰竭住院率(53%,  $P < 0.0001$ ),且心率每提高 5 次/分,则心血管死亡率增加 8% ( $P = 0.0005$ ),因心力衰竭入院的风险增加 16% ( $P < 0.0001$ )<sup>[1]</sup>。

## 1 心率对心力衰竭影响的机制

### 1.1 快心率与交感神经

心率增快对于交感神经系统有兴奋作用,从而影响心力衰竭的理论已为大多数人所接受。交感神经的兴奋可相应的引起心率增快,同时肾上腺素的过度释放导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活,导致肾脏水钠潴留及心脏失代偿加重,儿茶酚胺的分泌也因交感兴奋而增加,从而加大了对心脏的不良作用。而当心率异常增快时,可反过来导致交感神经系统的激活。交感神经的过度兴奋和迷走神经的抑制所呈现的不平衡,会增加心脏疾

病、恶性心律失常甚至心脏猝死的发生率,且在左室功能下降及心肌缺血时尤为明显<sup>[2]</sup>。另有研究显示,物理运动能够降低心血管疾病的发病率和死亡率,在一定程度上归功于其通过降低静息心率而减少了交感神经活动<sup>[3]</sup>。当交感神经兴奋时,心肌耗氧明显增加,同时心脏也将消耗更多的能量,用于在等容收缩期克服舒张末大动脉压力,而使得心脏射血功能能量不足,心肌凋亡及心脏猝死率从而升高<sup>[4]</sup>。

### 1.2 血流动力学影响

应用  $\beta$  受体阻滞剂治疗心力衰竭及严重左室舒张功能异常(左室射血分数均为 26%)患者的研究,评估了不同起搏心率对于心室功能的影响。结果发现在 80 次/分和 60 次/分两组中,前组左室舒张末期及收缩期容量明显增高,左室射血分数降低<sup>[5]</sup>。心力衰竭时,心肌收缩力减弱,心搏出量减少,心室腔内的残余血容量增加,心室舒张末期压力随之升高。心率加快时可减少心脏泵血的时间,使得心脏射血明显不足。心率加快也会明显增加心肌耗氧量,且冠状动脉供血和心室充盈时间缩短,而使每搏血量下降,心排量反而降低。过快的心率导致心肌劳损的速度和程度都会有所增加。

### 1.3 心肌损伤与心室重塑

快心率使得动脉血流波动加快,而且会使更多的敏感区域承受更多的机械性压力,长期如此无疑将加快心肌的劳损,一定程度上加速了心力衰竭的进展。在一个由 1 685 名无心力衰竭对象参与的临床研究发现,在控制年龄和血压的前提下,左室质量指数与静息心率呈负相关,在男性( $r = -0.14$ ,

$P < 0.0005$ ) 和女性 ( $r = -0.1$ ,  $P = 0.007$ ) 中均有表现。并观察到女性心率增快与左室相对室壁厚度相关,提示静息心率与左室向心性重塑和向心性肥厚有关联性<sup>[6]</sup>。由此表明,当患有心力衰竭基础疾病的患者这种关系会更密切。心室重塑是心室扩张和心功能失调进行性进展的过程,对心力衰竭的发生、发展及预后有着重要影响。快心率对心肌的损伤和心室重塑的影响也就构成了加速心力衰竭的进展。

## 2 药物控制心率对心力衰竭的影响

$\beta$ 受体阻滞剂是目前应用最广的心率控制药物。CIBIS I 的研究对 557 例心力衰竭患者进行为期 2 个月的观察,服用比索洛尔的患者心率较对照组明显下降 $[-16.3 \pm 15.3]$ 对 $[-1.6 \pm 13.4]$ 次/分,  $P < 0.001$ ,存活率明显提高( $P < 0.01$ )。通过单变量分析(COX 模型),当控制血压变量不变,心率的下降对延长生存时间有着显著的作用( $P < 0.002$ ),统计分析显示心率每降低 1 次/分,生存率相应提高 2.2%<sup>[7]</sup>。在 CIBIS II 研究中的临床数据表明,较低的基础心率和明显的心率改变对于心力衰竭患者有较好的生存率,使住院率明显下降、预后越好<sup>[8]</sup>。CIBIS III 的研究进一步证明这种结果,将 1010 例轻至中度心力衰竭患者随机分为两组,分别先服用比索洛尔和依那普利 6 个月,然后两药合用 2 年,结果两组在混合终点事件上具有相同的效果,全因患病率和入院率无明显差异;比索洛尔先服用组患者在治疗 6 个月的期末及 1 年末均具有较低的死亡率(28%,  $P = 0.24$  和 31%,  $P = 0.06$ ),但是在慢性心力衰竭的恶化方面有更高的发生率(25%,  $P = 0.23$ )<sup>[9]</sup>。

特异性 I(f)离子通道抑制剂伊伐布雷定可选择性减慢心率。在大鼠心肌梗死后心力衰竭模型研究<sup>[10]</sup>中发现,长期(90 d)应用伊伐布雷定可使心率长期保持在较低水平,而对自主神经和心肌收缩力无明显作用;通过减小收缩末期心室内径和容积而增加每搏输出量,确保足够的心输出量。当实验组停止使用药物后心率虽然明显上升,但心功能仍高于对照组。这些作用可能与细胞外间质胶原减少及毛细血管密度增加有关。表明心率的下降可改善心力衰竭动物的左心室功能,从而提高预后。

在对患有稳定型冠心病及左室收缩功能障碍患者加用伊伐布雷定的研究中,在随机对照的原则下,服药 6 个月的患者心率较对照组平均心率相差

7.2 次/分,12 个月后相差 6.4 次/分,18 个月 6.0 次/分,24 个月 5.6 次/分。对基础心率在 70 次/分以上的亚组分析也有相似表现,6 个月 9.0 次/分,12 个月 7.9 次/分,18 个月 7.5 次/分,24 个月 6.9 次/分。心率降低的同时终点事件和预后也有明显改善<sup>[11]</sup>。SHIFT 研究也证明了伊伐布雷定降低心率作用对于临床意义。服用伊伐布雷定的心力衰竭患者相对对照组有更少的终点事件发生率,其中包括因心力衰竭加重入院(对照组 672 例,21% 对伊伐布雷定组 514 例,16%)及因心力衰竭死亡(151 例,5% 对 113 例,3%)。伊伐布雷定组患者的不良事件发生率低于对照组(3388 对 3847,  $P = 0.025$ )。伊伐布雷定组有 150 例患者(15%)的症状性心率下降也多于对照组的 32 例(1%)<sup>[12]</sup>。伊伐布雷定通过对心率的特异性减缓作用,改善心力衰竭患者的心输出量,使患者的入院率及死亡率有所下降,对于心力衰竭患者的预后有着深远的影响。

## 3 心率的合适范围

一直以来,正常心率的上限都定义为 100 次/分,但是很多研究表明, $<100$  次/分的心率已经对预后产生不良影响。一项对 3 527 名男性在职人员为期 8 年的随访试验中,发现较高的静息心率与全因死亡率的风险之间有着密切的联系,静息心率  $>90$  次/分比  $<70$  次/分人员的校正后相对危险度为 2.23(95% CI:1.4~3.6)。在心血管疾病的死亡率中也得到了相似的结果(校正后相对危险度 2.02(95% CI:1.1~4.0))<sup>[13]</sup>。这表明,保持静息心率低于传统意义上的上限(90 次/分或 100 次/分)对于心血管疾病的控制或许更有意义。欧洲心脏病学会(ESC)指南中也提出心力衰竭患者,尤其是伴有心房颤动的患者,心率应控制在 80 次/分以下<sup>[14]</sup>。

一些大型研究表明,在  $>60$  次/分的范围内,随着心率的增加,心血管病及心力衰竭患者危险性越大,但是并没有指出确切的安全范围。另外,INVEST 研究发现,心率  $<59$  次/分的心脏疾病患者的预后并没有较  $>60$  次/分的患者有进一步改善,反而预后不良,并发现心率在 55~100 次/分的患者,其预后并没有显著性差异<sup>[15]</sup>。

或许对于心力衰竭患者而言,心率是存在一定的安全范围,但是心率总是随着很多因素在变化,比如年龄,性别,姿势,测量心率的时间甚至方式都会对其产生影响。所以,心率控制范围的问题仍需

进一步探讨。

综上所述,近年来的大量临床试验证明,快速心率对于心力衰竭患者的心脏功能、疾病转归和预后有着密切的关系,且这种关系也可以通过神经内分泌,血流动力学等方面进行解释。当静息心率持续在较高水平,往往提示心力衰竭患者有较差的预后,因此可视静息心率为心力衰竭患者预后的影响预测因素。应更有效地控制心率,改善心力衰竭患者的预后。

### 参 考 文 献

- [1] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9641):817-821.
- [2] La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients[J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 565-570.
- [3] Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (18): 1482-1489.
- [4] Communal C, Singh K, Sawyer DB, et al. Opposing effects of beta (1)- and beta (2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. [J]. *Circulation*, 1999, 100(22):2210-2212.
- [5] Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers [J]. *Am Heart J*, 2006, 152(4):713. e9-e13.
- [6] Saba MM, Ibrahim MM, Ryszk HH. Gender and the relationship between resting heart rate and left ventricular geometry [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(3):367-373.
- [7] Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) [J]. *Circulation*, 1997, 96(7):2197-2205.
- [8] Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial [J]. *Circulation*, 2001, 103(10): 1428-1433.
- [9] Dobre D, van Veldhuisen DJ, Goulder MA, et al. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22(5):399-405.
- [10] Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure [J]. *Circulation*, 2004, 109(13):1674-1679.
- [11] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9641): 807-816.
- [12] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9744): 875-885.
- [13] Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study) [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(2):116-124.
- [14] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; application of natriuretic peptides [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(19):2388-2442.
- [15] Kollock R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(10):1327-1334.

(收稿:2011-01-04 修回:2011-03-30)

(本文编辑:金谷英)