

衰弱综合征合并心血管疾病及其评估工具的研究进展

王菲菲 陈绣

【摘要】 衰弱综合症是老年人的重要健康问题之一,往往预后不良。对老年心血管疾病患者中的衰弱综合征进行诊断,对于准确的风险分层和制定治疗决策至关重要。该文介绍衰弱综合征合并心血管疾病及其评估工具的研究进展。

【关键词】 衰弱综合征;心血管疾病;老年人;评估工具

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.05.006

心血管疾病是老年人中的常见疾病,而衰弱综合征(frailty syndrome)被认为是老年人重要的健康问题之一^[1]。衰弱综合征合并心血管疾病患者因具有高跌倒风险、移动受限、躯体活动能力下降等特点,住院率和死亡率高^[2],生活质量下降^[3]。

在心血管疾病患者中识别衰弱综合征对患者治疗方案的制定、心血管疾病危险分层、术前评估和出血风险评估均具有重要意义。本文介绍衰弱综合征合并心血管疾病及其评估工具的研究进展。

1 衰弱综合征概述

衰弱综合征是由于老年人多重生理系统功能衰退的累积作用,造成身体恢复及储备能力降低、抵抗压力源的能力下降,进而产生一系列临床表现及不良健康结果如跌倒、谵妄及失能等的临床综合征^[4]。目前应用最广泛的定义来自于美国的一项临床随机试验——心血管健康研究(cardiovascular health study)^[5],该研究入选了 1989—1993 年 5 317 例 65 岁以上老年人,识别衰弱综合征基于纳入者的体格、营养状态和精神状况。衰弱综合征的诊断依据主要包括:(1)不明原因的体质量下降;(2)自诉乏力;(3)躯体活动能力下降;(4)步行速度降低;(5)肌肉无力^[5]。国外研究显示,在 65 岁以上的人群中,14%患有衰弱综合征;在 64~74 岁的人群中,女性患有衰弱综合征的比例(8.5%)高于男性(4.1%)。此外,衰弱综合征患者更易合并其他疾病(如心血管疾病),其自我健康评分一般较低^[5]。

衰弱综合征的发生原因尚未明确,其病理生理机制可能与慢性炎症反应、免疫系统紊乱、神经内分泌紊乱以及代谢紊乱相关^[6]。研究发现,炎症反应参与了衰弱综合征的发生发展。炎症反应会促进分解代谢,降低激素的合成代谢,最终导致骨骼肌质量减少,这是引起衰弱综合征的主要原因。衰弱综合征患者白细胞介素(IL)-2、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平较健康人明显升高^[7]。另外,有学者提出,线粒体 DNA 突变在衰弱综合征的发展过程中发挥了重要作用^[8]。

2 衰弱综合征对心血管疾病的临床意义

衰弱综合征在心血管患者中的发病率是普通人群的 3 倍^[9]。这可能是因为衰弱综合征与心血管疾病有类似的发病机制,其中慢性炎症反应占主要地位。

衰弱综合征患者常合并心力衰竭(心衰)、缺血性心脏病和心房颤动(房颤)^[10]。无心血管疾病症状的衰弱综合征患者常伴颈总动脉和颈内动脉内膜、中膜厚度增加,踝臂指数下降,即合并亚临床动脉粥样硬化。此外,衰弱综合征患者的心电图常发生改变,其左室质量增加,脑缺血更为严重^[9]。

3 衰弱综合征合并心血管疾病

3.1 心衰

研究表明,诊断为衰弱综合征的患者心衰发病率较仅有衰弱综合征风险的患者高^[9],女性心衰患者患衰弱综合征的风险较普通女性人群增加 6~7 倍^[11]。心衰患者中,衰弱综合征更常见于女性、年龄>70 岁的患者^[12]。衰弱综合征和心衰的共存可能是因为具有共同的病理生理机制,即炎症反

作者单位:200092 上海交通大学医学院附属新华医院心血管内科

通信作者:陈绣,Email:chenxiu@xinhamed.cn

应、代谢和自主神经功能紊乱^[13]。炎症反应在心血管疾病(包括心衰)的发病过程中发挥重要作用,而衰弱综合征患者同样有炎症标志物的升高和血液凝集标志物的升高^[14]。炎症因子特别是 TNF- α 及其可溶性受体的升高可促进骨骼肌细胞的分解代谢,导致骨骼肌质量和强度下降^[15]。此外,衰弱综合征合并心血管疾病可能导致内皮功能障碍^[16]。心衰患者合并衰弱综合征时 1 年死亡率升高^[17],同时衰弱综合征使心衰的诊断趋于复杂化^[18]。

3.2 急性冠脉综合征

一项纳入 307 例急性冠脉综合征(ACS)合并衰弱综合征患者的研究显示,衰弱综合征是 ACS 患者院内死亡、1 个月死亡以及住院时间延长的独立预测因子^[19]。非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)合并衰弱综合征时更容易出现临床终点事件如死亡、再发心肌梗死、再次血运重建、再次住院、严重出血和卒中^[19]。

欧洲心脏病学会(ESC)关于 NSTEMI 的治疗指南强调衰弱综合征老年患者可从侵入性诊断和可能的经皮冠状动脉介入术(PCI)中获益^[20]。此类患者的抗凝治疗需选择出血风险低的抗凝药(如保守治疗时用磺达肝葵钠,介入治疗时用比伐卢定),在选用抗血小板药物时,需权衡缺血和出血风险,采用经桡动脉介入治疗和保护胃黏膜治疗可减少出血风险。美国心脏协会(AHA)推荐评估 ACS 风险,在选择治疗方案时,需考虑是否合并衰弱综合征以及患者的认知功能,因为这些因素可能影响 NSTEMI 的治疗及预后^[21]。

3.3 房颤

合并房颤的衰弱综合征老年患者 CHA₂DS₂-VASc 评分和 HASBLED 评分均较高,出血风险增加。ESC 房颤治疗指南建议,对 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的患者,抗凝治疗需选用维生素 K 拮抗剂或新型口服抗凝剂;CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 分的患者也可以考虑上述治疗^[22]。由于患者体力活动受限,难以到达诊室,而且患者的认知功能受损可导致其对抗凝药的依从性下降,监测国际标准化比值(INR)困难。Perera 等^[23]报道了衰弱综合征对 70 岁以上房颤患者的影响,认为衰弱综合征是患者口服抗凝药依从性差的最强预测因子。因此,推荐老年人在进行抗凝治疗前接受认知功能相关量表的评估^[10]。

新型口服抗凝药与维生素 K 拮抗剂相比,不需

要常规监测凝血功能。欧洲心脏节律协会推荐,接受口服抗凝药治疗的衰弱综合征患者每 6 个月检测肾功能,而这个频率是普通患者的 2 倍^[24]。

3.4 心脏外科手术

越来越多的证据表明,老年患者也能从心脏手术中获益^[25]。然而,严重的衰弱综合征患者由于生理储备下降,对应激相关因素(如外科手术)的耐受力也有所下降。Lee 等^[26]研究了 3 826 例行心脏手术的患者,衰弱综合征是独立于年龄的危险因素,可增加住院死亡率,减少中位生存率,延长住院时间。

此外,慢步态(slow gait)是老年患者行冠状动脉旁路移植术和瓣膜置入术死亡的独立预测因子。对衰弱综合征的识别有利于评估围术期尤其是术中的风险,促进选择优化的替代治疗策略,特别是对于严重的衰弱综合征患者。

行经导管主动脉瓣置入术(TAVI)的患者中 80%~90%为衰弱综合征患者,因此,识别衰弱综合征对治疗有重要意义。Green 等^[27]对 159 例行 TAVI 患者的研究表明,衰弱综合征不增加患者围术期并发症,但可增加术后 1 年死亡率。

4 衰弱综合征的评估工具

评估衰弱综合征有多种方法。一般来说,衰弱综合征能通过基于心血管健康研究的评估工具^[5]和其他评估工具^[28-31]进行诊断。2013 年衰弱综合征专家共识推荐的评估工具包括衰弱综合征量表、心血管健康研究量表和蒂尔堡衰弱综合征指标^[32]。

4.1 基于心血管健康研究的评估工具

衰弱综合征最常用的诊断标准是基于心血管健康研究描述的衰弱综合征患者的特征^[5]。心血管健康研究量表包括以下 5 项:(1)慢步态,测量 5 m 路程步行速度;(2)虚弱,测量握力;(3)缺乏体力锻炼,通过问卷调查;(4)精疲力竭,通过问卷调查;(5)1 年内无意识的体质量下降 >10 磅(1 磅=0.454 kg),通过自身报告^[5]。符合 3 项及以上的诊断为衰弱综合征,符合 1 项或 2 项的诊断诊断为衰弱综合征前状态。

4.2 其他评估工具

除了心血管健康研究量表,还有其他更广泛的评估工具,其评估内容通常更全面,包括对患者体力、认知、心理或环境因素的评估,如埃德蒙顿衰弱综合征量表。该量表包括了认知、平衡性和机动性、情绪、独立性、药物使用情况、社会支持、营养、

自制、疾病负担、生活质量等方面的内容^[33],由 10 个方面构成,最高分 17 分,分数越高表示程度越重。其他评估工具还有 Clock Test 量表(主要用于评估认知功能)、Timed Up and Go Test 量表(主要用于评估平衡性和机动性)等。

5 衰弱综合征的治疗方法

迄今为止,衰弱综合征尚无有效的预防和治疗方法。有研究表明,体力锻炼可以减少骨骼肌强度的下降,延缓甚至逆转衰弱综合征病程。对于衰弱综合征老年患者来说,体育锻炼可能比其他任何干预手段都更有益^[34]。推荐衰弱综合征患者在有氧运动之前先做 30~45 min 的抗阻训练,每周至少 3 次,持续 5 个月以上^[35]。

6 小结

在老年心血管患者中诊断衰弱综合征对于治疗策略的制定和心血管危险因素的分层至关重要,但目前尚无普遍接受的衰弱综合征的定义和一致的评估工具。因此,进一步研究衰弱综合征并制定更标准的评估工具,对于临床上诊断衰弱综合征具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Warmoth K, Tarrant M, Abraham C, et al. Relationship between perceptions of ageing and frailty in English older adults[J]. *Psychol Health Med*, 2018, 23(4):465-474.
- [2] Kurkcu M, Meijer RI, Lonterman S, et al. The association between nutritional status and frailty characteristics among geriatric outpatients[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 23: 112-116.
- [3] Uchmanowicz I, Wleklik M, Gobbens RJ. Frailty syndrome and self-care ability in elderly patients with heart failure[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10:871-877.
- [4] 范利. 老年肌少症与衰弱综合征之间的关系[J]. *中华保健医学杂志*, 2014, 16(6):415-416.
- [5] 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-M156.
- [6] Fukuoka H, Afshari NA. The impact of age-related cataract on measures of frailty in an aging global population[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(1):93-97.
- [7] Algotar AM, Behnejad R, Singh P, et al. Effect of selenium supplementation on proteomic serum biomarkers in elderly men[J]. *J Frailty Aging*, 2015, 4(2):107-110.
- [8] Lee HW, Lee HC, Kim BW, et al. Effects of low dose pioglitazone on restenosis and coronary atherosclerosis in diabetic patients undergoing drug eluting stent implantation[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(6):1313-1320.
- [9] 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.
- [10] Mcdonagh J, Ferguson C, Newton PJ. Frailty assessment in heart failure: an overview of the multi-domain approach[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(1):17-23.
- [11] Woods NF, Lacroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(8):1321-1330.
- [12] Altimir S, Lupón J, González B, et al. Sex and age differences in fragility in a heart failure population[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(5):798-802.
- [13] Uchmanowicz I, Lobo-Rudnicka M, Szelc P, et al. Frailty in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(3): 266-273.
- [14] Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric conditions in heart failure[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2012, 6(5):404-410.
- [15] Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64(11):1183-1189.
- [16] Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, García-García FJ, et al. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging[J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(1):495-505.
- [17] 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.
- [18] Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management[J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(4/5):581-588.
- [19] 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.
- [20] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2999-3054.
- [21] Alexander KP, Newby K, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes; a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology [J]. *Circulation*, 2007, 115(19): 2549-2569.
- [22] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the

- management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-2747.
- [23] Perera V, Bajorek BV, Matthews S, et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation[J]. Age Ageing, 2009, 38(2):156-162.
- [24] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Europace, 2013, 15(5):625-651.
- [25] Huber CH, Goeber V, Berdat P, et al. Benefits of cardiac surgery in octogenarians—a postoperative quality of life assessment[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(6):1099-1105.
- [26] Lee DH, Butth 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Slaets JP. Vulnerability in the elderly: frailty[J]. Med Clin North Am, 2006, 90(4):593-601.
- [30] Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(3):314-322.
- [31] Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment [J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(11):1929-1933.
- [32] Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton frail scale[J]. Age Ageing, 2006, 35(5):526-529.
- [33] Gobbens RJ, Van Assen MA, Luijckx KG, et al. The predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator; disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk[J]. Gerontologist, 2012, 52(5):619-631.
- [34] Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review [J]. J Aging Res, 2011, 2011:569194.
- [35] Hanon O, Assayag P, Belmin J, et al. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2013, 106(5):303-323.

(收稿:2018-03-13 修回:2018-07-24)

(本文编辑:胡晓静)

~~~~~

(上接第 272 页)

- [22] Ingelsson E, Yin L, Bäck M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(3):702-707.
- [23] Fisk M, Gajendragadkar PR, Mäki-Petäjä KM, et al. Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2014, 14(3):155-165.
- [24] Sarov-Blat L, Morgan JM, Fernandez P, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase reduces inflammation after coronary vascular injury in humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(11):2256-2263.
- [25] Sharma PA, Maheshwari R, Tekade M, et al. Nanomaterial based approaches for the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(30):4465-4478.
- [26] Tang J, Lobatto ME, Hassing L, et al. Inhibiting macrophage proliferation suppresses atherosclerotic plaque inflammation[J]. Sci Adv, 2015, 1(3):e1400223.
- [27] Zhang J, Nie S, Martinez-Zaguilan R, et al. Formulation, characteristics and antiatherogenic bioactivities of CD36-targeted epigallocatechin gallate (EGCG)-loaded nanoparticles[J]. J Nutr Biochem, 2016, 30:14-23.
- [28] Fredman G, Kamaly N, Spolitu S, et al. Targeted nanoparticles containing the proresolving peptide Ac2-26 protect against advanced atherosclerosis in hypercholesterolemic mice [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(275):275ra20.
- [29] Kimura T, Tse K, Sette A, et al. Vaccination to modulate atherosclerosis[J]. Autoimmunity, 2015, 48(3):152-160.
- [30] Chyu KY, Dimayuga PC, Shah PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update[J]. Ther Adv Vaccines, 2017, 5(2):39-47.

(收稿:2018-05-10 修回:2018-07-08)

(本文编辑:丁媛媛)