

心力衰竭常见合并症的研究进展

陈文中^{1,2}, 黎励文¹

(1. 广东省心血管病研究所心内科、广东省人民医院、广东省医学科学院, 广州 510080;
2. 汕头大学医学院, 广东汕头 515041)

[关键词] 心力衰竭; 合并症; 睡眠呼吸暂停; 糖尿病

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.06.003

Research Progress of Common Comorbidities in Heart Failure Patients // CHEN Wen-zhong^{1,2}, LI Li-wen¹

Key words: heart failure; comorbidity; sleep apnoea; diabetes

Authors' address: 1. Department of Cardiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; 2. Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041, China

心力衰竭几乎是所有严重心血管疾病的终末阶段。心力衰竭患者多伴随合并症, 药物治疗合并症可能导致心力衰竭加重。因此, 正确诊断和合理治疗心力衰竭合并症, 对于患者的预后影响甚大。心力衰竭患者常见合并症包括睡眠呼吸暂停、缺铁及贫血、糖尿病、高血压、抑郁状态等。本文对近年来心力衰竭合并症的研究做归纳总结。

1 睡眠呼吸暂停

睡眠呼吸暂停(sleep apnoea, SA)主要包括中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnoea, CSA)、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnoea, OSA)、混合型三种类型。SA是心力衰竭患者最常见的合并症之一, 心力衰竭患者合并SA比例可高达40%^[1]。同时慢性射血分数降低心力衰竭(heart

failure reduced ejection fraction, HFrEF)也是CSA最常见原因。心力衰竭合并SA患者日间睡眠增多表现并不明显, 应注意询问患者伴侣关于患者睡眠时打鼾及缺氧的情况, 具有以下特征者尤需注意: 肥胖、难治性高血压、夜间“非勺形高血压”、夜间心绞痛、夜间心律失常、酗酒者、男性非缺血性冠心病以及消瘦的老年女性^[1]。CSA和OSA皆可导致心力衰竭预后不良, Khayat等^[2]发现SA与急性心力衰竭患者出院后死亡率呈独立相关性。然而两者的发病机制及治疗方案不尽相同, 因此对于SA患者需行全夜多导睡眠监测明确具体类型及严重程度^[3]。夜间供氧、持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)、双向正压通气(Bi-level PAP, BiPAP)、适应性伺服通气(adaptive servo ventilation, ASV)皆被推荐用于治疗OSA的夜间低氧血症^[4-5]。如CPAP可降低患者夜间血压、心率及循环后负荷从而改善睡眠质量, 减少发作, 长期治疗可改善左心室射血分数、心功能分级、六分钟步行试验距离、住院率及生存率^[6]。而CSA患者则不推荐使用ASV治疗, SERVE-HF研究^[7]纳入1 325名HFrEF合并CSA患者, 随机分为ASV治疗组及常规治疗对照组进行比较。结果显示, 与对照组相比, ASV对主要复合终点无明显影响, 但却使全因死亡率(风险比1.28, 95%可信区间1.06~1.55, $P=0.01$)和心血管死亡率(风险比1.34, 95%可信区间1.09~1.65, $P=0.006$)升高。因此, Magalang等认为应避免ASV用于临床试验外的心力衰竭患者, 除非后续有研究证明SERVE-HF研究的结果是在特定条件下产生的。此外, CPAP治疗心力衰竭相关CSA可减少呼吸暂停频率, 改善左心室射血分数和六分钟步行试验距离, 但不能改善患者的预后或心力衰竭住院率^[8]。

[通讯作者] 黎励文(1967-), 广东东莞人, 医学博士, 主任医师, 主要研究方向为冠心病、高血压、高脂血症、心血管代谢性疾病、心力衰竭等疾病的治疗。

2 糖尿病

许多心力衰竭患者合并有糖尿病。合并糖化血红蛋白升高的心力衰竭患者,如未接受降糖治疗,发生心血管事件的风险增大。目前尚未确定严格控制血糖是否有利于降低心力衰竭患者发生心血管事件的风险^[9]。磺脲类药物可导致体质量增加且易发生低血糖反应而增加心血管风险。以前认为二甲双胍不适合用于心力衰竭患者,但目前有研究已更正该观点,一项Meta分析纳入13项随机对照试验,分析显示二甲双胍并不增加患者的全因死亡或心血管死亡风险(心血管死亡相对危险度1.05,95%可信区间0.67~1.64)^[10]。另外需要强调,格列酮类药物可导致水钠潴留并增加心力衰竭风险及住院率,因此不推荐用于心力衰竭的患者^[11]。新型降糖药主要有二肽基肽酶-4(dipeptidylpeptidase-4 inhibitors, DPP-4)抑制剂和长效胰高血糖素样肽1(long-acting glucagon-like peptide 1, GLP-1)受体拮抗剂。前者通过促进肠促胰岛素分泌,从而促进胰岛素释放达到降糖目的,后者则是肠促胰岛素类似物。一项纳入94项临床研究的Meta分析指出^[12],长期使用DPP-4抑制剂并不会对全因死亡、心血管死亡或卒中风险产生影响,但是长期使用该药会使心力衰竭风险增加15.8%(相对危险度1.158,95%可信区间1.011~1.326, $P=0.034$)。LEADER研究^[13]纳入9340名有心血管高危因素的2型糖尿病患者,结果显示,利那鲁肽(GLP-1受体拮抗剂)组与对照组相比,可以显著降低心血管死亡率、全因死亡率,同时也可降低心力衰竭住院率。而在SUSTAIN-6研究中^[14],索马鲁肽则被证明可降低2型糖尿病合并心血管疾病患者的心血管死亡率、非致死性心肌梗死发生率。目前尚无上述两药在心力衰竭人群中的大规模随机对照研究报道。此外,EMPA-REG研究中^[15],恩格列净(SGLT2抑制剂即钠-葡萄糖共转运体2抑制剂)的心血管安全性研究结果表明,该药可降低心血管死亡率、非致死性心肌梗死发生率(风险比0.86,95%可信区间0.74~0.99, $P=0.04$)。基于这一结果,2016年欧洲心脏病学会心力衰竭指南将恩格列净推荐作为2型糖尿病患者心力衰竭的一级预防用药。

3 精神心理障碍

抑郁状态、焦虑症在心力衰竭患者中较为常见,且与临床状况不佳及预后不良相关,其中抑郁

状态与全因死亡率相关,而焦虑症则被观察到可能增加死亡风险^[16]。临床上抑郁表现常与心力衰竭症状相互重叠,主要包括疲劳或体能下降、体质量改变、食欲下降、睡眠障碍、情绪低落、兴趣丧失等。因症状重叠使心力衰竭合并抑郁的识别率低、漏诊率高,患者早期无法得到有效的干预,延缓了疾病的恢复,且给患者带来了沉重的经济和心理负担,并可能导致依从性下降且产生隔阂感。因此对于临床可疑患者应常规行量表评估以明确诊断,贝克抑郁量表(Beck depression inventory, BDI)和心脏抑郁量表(cardiac depression scale, CDS)是已被证实较为可靠的心力衰竭抑郁评估量表。Lahlou-Laforêt等^[17]对慢性心力衰竭患者使用BDI量表进行评估,发现抑郁指数与纽约心功能分级(New York heart function assessment, NYHA)及既往心力衰竭住院次数相关,但与其他反映心力衰竭严重程度的指标(如左心室射血分数、六分钟步行试验距离等)无明显相关性。治疗包括心理治疗、药物治疗、辅助治疗,同时也强调家庭支持及社会支持的重要性。值得注意的是,苯二氮卓类似乎对全因死亡有保护作用(风险比95%可信区间0.57~0.87),而氟西汀则可使死亡率升高(风险比95%可信区间1.13~2.44)。此外,三环类抗抑郁药可能导致血压升高、心力衰竭加重,应尽量避免使用。除了药物治疗外,运动锻炼、认知治疗也被证实有一定疗效。运动锻炼可使HFrEF患者抑郁症状明显改善[标准均数差(standardized mean difference, SMD) -0.38, 95%可信区间-0.56~-0.20]^[18]。系统性的认知教育可改善患者的抑郁程度、焦虑和疲乏症状,并降低住院率^[19]。

4 缺铁性疾病

心力衰竭住院患者贫血的发生率约为17%,其中21%有缺铁性疾病^[20],可能与心力衰竭患者铁摄入量较低有关^[21],缺铁性疾病除可引起贫血外尚可导致骨骼肌功能减退^[22]。缺铁性心力衰竭患者预后较差,合并有低铁调素和高转铁蛋白受体的急性心力衰竭患者1年死亡率达41%^[23]。IRONOUT-HF研究^[24]发现,口服铁剂与安慰剂组的主要终点指标、次要终点指标并无明显差异,两组患者死亡率、心血管再住院率相似。然而近期有两项报道心力衰竭患者针对静脉铁剂的随机对照研究。其中FAIR-HF研究^[25]证实静脉铁剂治疗合并缺铁的心力衰竭患者可改善患者主观感受、提高生活质量并改善心功能分级,且贫血组

与非贫血组治疗效果差异无统计学意义(改善NYHA的比值为1.90 vs. 3.99, $P=0.51$)。安全性方面,与对照组相比,试验组在死亡率、住院率方面并无差异。CONFIRM-HF研究^[26]将304名射血分数降低心力衰竭患者分为试验组和安慰剂对照组,试验组使用静脉铁剂治疗长达1年,结果显示静脉铁剂治疗可减少缺血患者心力衰竭再住院率(风险比0.39, $P=0.009$),并提高患者第24周六分钟步行试验距离 $[(33\pm 11)\text{m}, P=0.002]$ 。需要强调的是,这两项研究并未能证明静脉补充铁剂可改善这部分患者的死亡率,因此有待观察期更长的临床研究提供进一步的证据。

5 代谢异常

肥胖是心力衰竭的危险因素,肥胖患者可能出现呼吸困难、运动耐量降低、超声图形质量不佳、以及血浆利钠肽类水平降低等表现^[27],对心力衰竭诊断造成干扰。尽管肥胖是心力衰竭的独立危险因素,但一旦心力衰竭诊断确立,在比较广泛的体质量指数范围内,肥胖却会使死亡率降低。尽管减重有利于改善症状和控制心力衰竭风险,但在HFrEF患者中其安全性和有益性却未被证实。心力衰竭患者一旦出现体质量下降,将导致死亡率升高,症状加重、生活质量下降。因此,2016年欧洲心脏病学会指南不推荐体质量指数 $<35\text{ kg/m}^2$ 患者进行减重^[9]。

除肥胖外,恶病质也是心力衰竭患者常见的合并症,恶病质是指身体多个组织消耗状态,终末期慢性心力衰竭患者中约5%~15%合并有恶病质。恶病质状态与症状加重、机体功能减退、住院频率增高、生存率降低相关^[28]。比较有潜力的治疗包括食疗、运动康复、合成代谢药(如睾酮)联合营养支持、抗分解代谢治疗^[29-30]。但目前仍未被证实有益,且安全性暂不可知。

6 高血压

高血压会加重心力衰竭风险,维持正常血压是预防心力衰竭的重要措施,2016年欧洲心脏病学会心力衰竭指南明确推荐治疗高血压可延缓心力衰竭发生并延长生命^[9]。SPRINT研究^[31]纳入9 361名有心血管疾病风险而无糖尿病的患者,随机分为严格控压组(收缩压 $<120\text{ mmHg}$)与标准治疗组(收缩压 $<140\text{ mmHg}$),结果表明,收缩压控制在 120 mmHg 以下可减少心力衰竭发生率(风险比

0.62, 95%可信区间0.45~0.84, $P=0.002$)。根据这一研究结果,结合临床实际血压水平一般略高于临床试验,2017年美国心脏病学会/美国心脏病协会心力衰竭指南对心力衰竭患者血压控制进行了更新^[32],推荐将A期心力衰竭患者血压控制在 $130/80\text{ mmHg}$ 以下,减少心力衰竭发生机率,C期HFrEF及射血分数正常的心力衰竭患者收缩压也应控制在 130 mmHg 以下。

7 小结

心力衰竭是心脏病的最后战场,对于心力衰竭的治疗目前已较为规范,近年来部分新型药物也陆续面世。但对于预后具有重要作用的合并症研究目前仍不足够,许多细节还未能量化。如目前仍无法确定首选矫正睡眠呼吸暂停的治疗手段,新型降糖药的安全性仍有待大规模随机对照研究证实,合并抑郁状态时临床上仍难做到高效地综合治疗。因此,除了关注心力衰竭本病的研究外,未来心力衰竭合并症的相关研究也大有可为。

[参 考 文 献]

- [1] MCKELVIE R S, MOE G W, CHEUNG A, et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: Focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care[J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(3): 319-338.
- [2] KHAYAT R, JARJOURA D, PORTER K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(23): 1463-1469.
- [3] KIMOFF R J. When to suspect sleep apnea and what to do about it[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(7): 945-948.
- [4] RANDERATH W J, NOTHOFER G, PRIEGNITZ C, et al. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2012, 142(2): 440-447.
- [5] YUMINO D, KASAI T, KIMMERLY D, et al. Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 433-438.
- [6] KANEKO Y, FLORAS J S, USUI K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(3): 1233-1241.
- [7] COWIE M R, WOEHRLE H, WEGSCHEIDER K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1095-1105.
- [8] BRADLEY T D, LOGAN A G, KIMOFF R J, et al.

- Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19):2025-2033.
- [9] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [10] BOUSSAGEON R, SUPPER I, BEJAN-ANGOULVANT T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(4): e1001204.
- [11] HERNANDEZ A V, USMANI A, RAJAMANICKAM A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(2): 115-128.
- [12] SAVARESE G, PERRONE-FILARDI P, D'AMORE C, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181: 239-244.
- [13] MANN J F E, ØRSTED D D, BROWN-FRANSEN K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 839-848.
- [14] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [15] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [16] SOKORELI I, de VRIES J J, PAUWS S C, et al. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: Systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(1): 49-63.
- [17] LAHLOU-LAFORET K, LEDRU F, NIARRA R, et al. Validity of beck depression inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure patients [J]. *J Affect Disord*, 2015, 184: 256-260.
- [18] TU R H, ZENG Z Y, ZHONG G Q, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(7): 749-757.
- [19] FREDLAND K E, CARNEY R M, RICH M W, et al. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(11):1773-1782.
- [20] EZEKOWITZ J A, MCALISTER F A, ARMSTRONG P W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 223-225.
- [21] JANKOWSKA E A, VON HAEHLING S, ANKER S D, et al. Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11): 816-826.
- [22] HUGHES C M, WOODSIDE J V, MCGARTLAND C, et al. Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(4): 376-382.
- [23] JANKOWSKA E A, KASZTURA M, SOKOLSKI M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36): 2468-2476.
- [24] LEWIS G D, MALHOTRA R, HERNANDEZ A F, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: The IRONOUT HF randomized clinical trial. [J]. *JAMA*, 2017, 317(19):1958-1966.
- [25] FILIPPATOS G, FARMAKIS D, COLET J C, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: A subanalysis of the FAIR-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(11): 1267-1276.
- [26] PONIKOWSKI P, van VELDHIJSEN D J, COMIN-COLET J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(11): 657-668.
- [27] MADAMANCHI C, ALHOSAINI H, SUMIDA A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 611-617.
- [28] von HAEHLING S, ANKER S D. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: Facts and numbers-update 2014 [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(4): 261-263.
- [29] PIEPOLI M F, CONRAADS V, CORRA' U, et al. Exercise training in heart failure: From theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for cardiovascular prevention and rehabilitation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(4): 347-357.
- [30] von HAEHLING S, ANKER S D. Treatment of cachexia: An overview of recent developments [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(12): 866-872.
- [31] WRIGHT J T Jr, WILLIAMSON J D, WHELTON P K, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.
- [32] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8): 628-651.