

老年与心力衰竭

——机制和管理

Aging and Heart Failure

Mechanisms and
Management

原 著: Bodh I. Jugdutt

主 译: 胡大一



北京大学医学出版社

Aging and Heart Failure

老年与心力衰竭

——机制和管理

LAONIAN YU XINLISHUAIJIE——JIZHI HE GUANLI

图书在版编目 (CIP) 数据

老年与心力衰竭：机制和管理/(加) 扎格杜特

(Jugdutt, B. I.) 原著；胡大一主译. —北京：北京大学医学出版社，2015.8

书名原文：Aging and Heart Failure

ISBN 978-7-5659-1139-2

I. ①老… II. ①扎… ②胡… III. ①老年人—心力衰竭—诊疗 IV. ①R541.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 129751 号

北京市版权局著作权合同登记号：图字：01-2015-1531

Translation from English language edition:

Aging and Heart Failure

by Bodh I. Jugdutt

Copyright © 2014 Springer New York

Springer New York is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

Simplified Chinese translation Copyright © 2015 by Peking University Medical Press.

All Rights Reserved.

老年与心力衰竭——机制和管理

主 译：胡大一

出版发行：北京大学医学出版社

地 址：(100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话：发行部 010-82802230；图书邮购 010-82802495

网 址：<http://www.pumppress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷：北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销：新华书店

责任编辑：高 瑾 黄 越 责任校对：金彤文 责任印制：李 啸

开 本：889mm×1194mm 1/16 印张：23.75 彩插：5 字数：695 千字

版 次：2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 次印刷

书 号：ISBN 978-7-5659-1139-2

定 价：158.00 元

版权所有，违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

Aging and Heart Failure

老年与心力衰竭

——机制和管理

原 著 Bodh I. Jugdutt

主 译 胡大一

副主译 刘力松

译者名单 (按姓名汉语拼音排序)

白书玲 (北京和睦家医院)

刘力松 (北京和睦家医院)

范振兴 (首都医科大学宣武医院)

吕妍坤 (河北省人民医院)

胡大一 (北京大学人民医院 北京
和睦家医院)

任文林 (北京市垂杨柳医院)

万昕红 (北京和睦家医院)

胡少东 (首都医科大学宣武医院)

王长远 (首都医科大学宣武医院)

焦振宇 (北京朝阳医院)

王 雷 (北京友谊医院)

金钟一 (北京和睦家康复医院)

杨 伟 (首都医科大学宣武医院)

李碧汐 (首都医科大学宣武医院)

张 涛 (北京华信医院)

李树仁 (河北省人民医院)

周亚群 (首都医科大学宣武医院)

刘东霞 (河北省人民医院)

北京大学医学出版社

译者前言

心力衰竭是各种心血管疾病的终末期表现，发病患病率高，死亡率高，曾是预后仅次于肺癌、远差于其他癌症的严重威胁人类健康与生命的疾病。患者需反复住院、消耗大量医疗卫生资源，故而心力衰竭是本世纪心血管疾病防控最严峻的挑战。

老年人群是心力衰竭的高发人群，老龄与心力衰竭是最需关注的医学与社会话题。近30年来针对阻断或拮抗神经内分泌系统——肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统的一系列临床试验，获得了重大突破性进展。但这些研究入组的老年，尤其是高龄老年患者很少。目前，对老年心力衰竭治疗的指南或共识多是基于非老年人群临床研究结果的外推。同时，在老年人群十分多见的左心室射血分数保留心力衰竭或舒张功能衰竭的临床干预手段十分有限，至今没有可改善预后的治疗药物。对于老年人群常遇到的右心衰竭的研究亦甚少。

《老年与心力衰竭》是一部高水平的系统性学术著作。本书分为前后两大部分，前一部分，即一至二十章，重点讨论老年与心力衰竭的临床问题，后一部分，包括二十一至三十二章，主要讨论老年与心力衰竭的分子机制。

作者特别强调了康复与慢病管理对老年心力衰竭患者治疗的重要意义。这与我近年来奔走呼吁并身体力行，努力推广的对心血管疾病患者全面全程进行5个处方的管理，服务与关爱并存模式高度一致，我国目前碎片式医疗服务模式和断裂的医疗服务链面对快速人口老龄化与心力衰竭的高发显得苍白无力。很像“只卖汽车，不办4S店”。心力衰竭恶化住院，症状缓解出院就“放羊了”，消极等待心力衰竭再次恶化加重，即使患者接受高成本的心室同步化起搏与植入式自动复律除颤器的治疗，也匮乏术后的系统随访。我们面对的老年心力衰竭的挑战，不缺药物与技术，迫切需要改变机制，探讨管

理服务模式，把预防、康复融入医养结合的老年人群的慢病管理。

我要特别强调，本书作者也十分强调的是，心力衰竭是可以预防的疾病。本书谈的是人生的最后阶段的疾病终末期的问题，我们应从青少年做好源头的预防，从小培养健康文明的生活方式与行为；有效控制高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖与吸烟这些心血管病的危险因素；此外，时间就是心肌，时间就是生命，及早、充分、持续开通心肌梗死相关的冠状动脉血管闭塞，做好心肌梗死后的康复与二级预防，不但预防动脉粥样硬化和心肌梗死，而且充分用好拮抗交感神经与肾素-血管紧张素-醛固酮药物，预防式拮抗左心室重构，控制好一条条防线。

趋利性的医疗模式促使把有限的医疗卫生资源用在获取经济效益好而快的技术上，我国对心力衰竭的重视与投入非常不足，医学不能急功近利，喜新厌旧，嫌贫爱富。心力衰竭在农村与贫困地区老年人群中的问题更为严重。

我与在北京和睦家医院心脏中心和心脏康复中心的中青年医生们（部分为兼职多点执业）共同翻译出版这本《老年与心力衰竭》的学术著作，希望对推动这一领域的研究创新与临床实践规范化起到一些促进和推动作用。

审读到我的这些中青年医生同事们翻译的书稿，令我激动的是，这是我主译的多部学术著作中译文质量最好的。不仅在科学上严谨，而且中文流畅，极少有硬译的痕迹。我感谢这些中青年医生，尤其感谢刘力松医生接受组织翻译任务后努力做好翻译的组织工作，按时高质量完成翻译工作。

我也十分愉快再次与北京大学医学出版社合作，从选题策划到出版，高瑾女士付出了辛勤劳动。

我们衷心感谢诺华制药有限公司对本书出版给

予的大力支持，也期待在心力衰竭治疗的新药研发
的新征程上，与诺华制药有限公司有更多富有成效

的合作。

译文中不当或错误之处，请广大读者指正。

中华预防医学会副会长

国际欧亚科学院院士

世界心脏联盟理事

中国心脏联盟主任

胡大一

2015. 8. 1

本书献给：

Catherine Elizabeth Jugdutt (1947—2012)

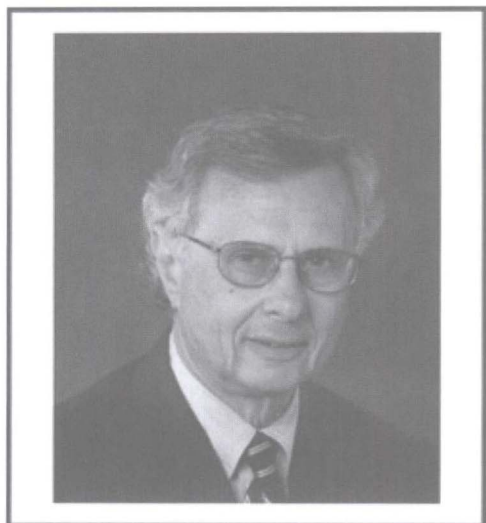
作为妻子和朋友在无数试验与困境中无私地支持我，用一生追逐知识与真理以推动心血管健康事业的发展并使人类受益。

和

Dr. Myron L. Weisfeldt

作为我在约翰·霍普金斯医院的领导与导师，给我以灵感与激励，使我不断进行研究以寻求知识和真理并肩负起“老年与心力衰竭”事业。

原著者导师简介



Myron Weisfeldt 博士毕业于约翰·霍普金斯医学院，在哥伦比亚长老会医院和美国国立卫生研究院的国家老龄研究所完成了博士后训练，在麻省总医院取得心脏科专科医师（fellow）资格。在霍普金斯大学担任教职后不久，他被任命为美国心脏协会的委员。

伴随老化的心脏功能是他的研究领域之一。他与 James Weiss 共同发现作为时间常数的等容压力的下降是左心室松弛的独立指标，之前使用的心肌松弛时间常数（Tau）是反映心室松弛功能的金指标。他的研究兴趣还涉及急性心肌梗死的治疗。他是确立组织型纤维蛋白溶酶原激活剂（tPA）在急性心肌梗死临床治疗中的价值的首篇论文的主要作者；另外，他还是阐述成功在人体植入除颤器的首篇论文的主要作者。对他而言，最大的成就可能还是

发现了心肺复苏（CPR）过程中血液循环的机制。CRP 过程中血液循环的主要机制是人体胸腔内压力的升高，而并非是直接按压心脏的结果。他目前是复苏终点研究的领头人，这项研究由（美国）国家心、肺和血液研究所，国防部和加拿大卫生机构资助，在 10 个主要城市和地区建立国际急救医疗服务网络系统。这是首个努力提高心搏骤停患者生存的大规模临床试验。

从 1975 年至 1991 年他担任约翰·霍普金斯医院心脏科主任。

1991 年至 2001 年，他是纽约哥伦比亚教会医院医疗主席和塞缪尔·巴德医学教授。自 2001 年开始，他是约翰·霍普金斯医院的医疗主席和“威廉·奥斯勒（现代医学之父）”教授。

1992 年 Weisfeldt 博士荣获美国心脏协会优秀奖及 1998 年的美国心脏协会金心脏奖。2001 年他获迪金森·理查兹心肺委员会奖和重症医学奖；2004 年获詹姆斯·b·赫里克临床心脏委员会奖。2003 年他被美国心脏协会推举为“心肺复苏研究的杰出领导者”。1989 年至 1990 年，他担任美国心脏协会主席。在担任美国心脏协会主席期间，他成功开展了在所有包装食品产品上张贴食品营养标签的项目。此外，一个美国心脏协会特别小组，支持了在公共场所设置自动体外除颤器。在他担任主席期间，由前任主席 Bernadine Healy 博士开展的关于女性心脏病的各项研究得以持续推进。

Weisfeldt 博士是美国国家医学研究所、美国临床研究学会、美国内科协会和医学教授协会的成员。

2008 年他获得医学教授协会的多面手奖。

原著序

本书所阐述的老年与心力衰竭的理念产生于 20 世纪 80 年代，当时 Myron L. Weisfeldt 教授编写的《老化的心脏：其功能及对应激的反应》一书刚刚出版。随后在 20 世纪 90 年代早期，启发了 Nanette K. Wenger 教授编写的专著《将老年人纳入临床试验：心血管疾病和心血管治疗模式》的出版。与此同时，基于人群研究和大规模随机临床试验（RCT）的观察显示，心肌梗死后老年患者的心血管并发症及不良左心室重构风险较高，其对心力衰竭的影响如同火上浇油。

作为引起心力衰竭的心脏病的发病机制，心脏重构的概念起源于 20 世纪 70 年代中期，随后对其进行了大量从实验室到临床、从临床到实验室的研究。自 20 世纪 80 年代中期开始，关于心力衰竭发病机制的认识从最初的强调压力和容量负荷过重，过渡到心肌损伤（如心肌梗死和高血压）后发生的适应性及非适应性结构和功能重构的理论，并进一步进展至单纯性或压力/容量混合性过载状态，进而导致多种心肌病。

心肌梗死急性期和亚急性期发生不良左心室重构的概念，明确了不良心脏重构是进行性左心室扩大和心室功能恶化的机制，从而增加了慢性心力衰竭的患病率和死亡率。与此同时，在过去的 40 年，随着对老化生物学以及老化对于流行心血管疾病（如心肌梗死和高血压）损伤反应影响的认识的不断拓展，认清了几个潜在的分子路径和目标，促进了药物的研发，改进了老年患者相关疾病的治疗。这些研究最大的获益就在于达成了共识：即从儿童期至成人再到老年，终身暴露于心血管危险因素和心脏毒性物质，促进了向心力衰竭的进程。进而开启了一个新的研究时代——心血管老化生物学的研究及其对心脏重构的终身影响。

尽管取得了很大进展，应清醒认识到，心脏的扩大仍在继续、心力衰竭的负担仍在增加，特别是在发生 ST 段抬高型心肌梗死之后的人群，还存在巨大认识空白。随着导致不良心脏重构疾病谱的扩大，开展深入了解分子机制的研究显得至关重要。伴随西方国

家医学、公共卫生、医疗保险和社会经济状况的改善，人们的寿命延长了，但可悲的是，延长的寿命与心力衰竭的发病率呈现平行增长的趋势。在最近的 20 年，人们把注意力转移到老化相关生理学和细胞学、亚细胞学、分子学和生物化学重构等方面的研究，它们影响对心血管疾病和治疗的反应。在分子和细胞机制、氧化应激的重要性、代谢途径、细胞外和细胞内基质重构，以及梗死和非梗死区域纤维化对心力衰竭进展的深远影响等方面发生了知识爆炸。大量原创研究和综述涉及不良心脏重构的多方面分子机制，并对老年患者的心力衰竭治疗产生影响；有关新的治疗手段和策略的临床研究也最终惠及患者，因此有必要把上述主要观点汇总于本书中。

2008 年本人作为客座编辑，《心力衰竭评论》的两本有关老年与心力衰竭的特别研讨会期刊，获得巨大收益。在老化生物学研究不断进展，合并老化相关心血管改变和相关可导致心力衰竭的心血管疾病（高血压、冠心病）的老年人群不断增长，以及人口统计特征发生重要改变的背景下，2010 年出版了第一期，重点关注从时间角度人为对老年所下的定义。2012 年出版的第二期，关注重要的老化相关问题——老年人心力衰竭治疗。2010 年 9 月，我有机会带着上述观点受邀回到家乡圣地亚哥，在美国心力衰竭协会第 14 届科学年会的“老化生物学和心力衰竭治疗”论坛上，发表了“心脏病患者的老化生物学”的演讲。

正如美国流行歌手 Sonny 和 Cher 唱到的“旋律永存……”，是的，旋律必须永存。本书邀请了一组临床科学家讨论了老年与心力衰竭相关的问题，主要分为两大部分。第 1 至第 20 章，重点讨论临床问题；第 21 至 32 章，主要探讨了分子机制。本书第一部分的章节，重点涉及患心力衰竭人群老化所致人口结构的变化，以及心力衰竭治疗中与老化生物学相关的各个方面。对比时间老化与生物学老化，我提出了人群老化过程中心力衰竭的预防策略；通过对心血管危险因素的教育及强化心血管危险因素的管理，讨论推进健康老龄化。随着老龄人口的增

加，为了确保他们的生命能够延续，继续为社会做贡献，越来越需要开发新的治疗靶点和治疗手段。由于老化的过程是持续不断的，一系列危险因素始终损害着心血管系统，因此改善老年和高龄老年人群的生存质量，从某种程度上要仰仗从儿童早期和青年时期就开始实施有效的预防措施。

第3章精彩地讨论了老年人群的高血压和舒张性心力衰竭的预防。第4章讨论了收缩性心力衰竭的治疗。第5章探讨了老年人群的心房颤动问题。第6章讨论了在心房颤动门诊开展监测及优化心房颤动的治疗。第7章讨论了老化过程中，高血压和舒张性心力衰竭患者的心脏重构。第8章重点讨论了老年人群心力衰竭的联合药物治疗，以及治疗过程中药物间的不良反应。第9章描述了伴随老化发生的血管重构及其与心力衰竭的关系。第10章讨论了针对老年人群最佳心力衰竭治疗的生物标志物。第11和12章描述了老年人体力活动的获益，回顾了心力衰竭时肾素-血管紧张素系统的特点。第13章讨论了老化与舒张性心力衰竭及其与炎症的相互作用，以及细胞外基质的调节。第14章我们提出再灌注治疗和血管扩张治疗可分别改善老年急性ST段抬高型心肌梗死和老年心力衰竭患者的预后。第15和16章回顾了促红细胞生成素治疗和心力衰竭时抵抗素的作用。第17章讨论了冠状动脉钙化在心血管危险分层中的作用。第18章提出了肾素-血管紧张素系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和相关途径随老化发生的重构，及其对治疗产生的影响。第18章还讨论了针对高龄老年患者应用盐皮质激素受体阻断剂（MRAs），在此人群中一种新的代谢途径（包括11 β HSD-2水平的下降和皮质醇诱导的盐皮质激素受体的激活）抵消了年龄相关的醛固酮水平的下降。第19章是关于老化与右心室重构，以及继发于肺动脉重构和肺动脉高压的心力衰竭。第20章讨论了心血管老化的生物标志物。

本书的分子机制部分，所有章节集中讨论了重要的转化研究领域。第21章从大体水平至分子水平，讨论了伴随老化心脏的变化过程。第22章探讨了细胞死亡和细胞存活的途径。第23章讨论了端粒和端粒酶。第24章讨论了伴随老化，炎症和纤维化

发生的改变。第25章和26章分别探讨了心肌梗死后细胞外基质和心室重构，以及伴随老化心脏的钙信号传递与心脏功能的关系。第27章探讨了老化过程中整合素与心力衰竭的治疗，第28章讨论了新型生物标志物脂肪因子在老化和心力衰竭中的作用。第29章谈到了梗死后重构过程中，与老化相关的细胞和分子机制的变化。第30章讨论了老化相关线粒体功能的改变及对心力衰竭治疗的影响。最后，第31和32章，分别讨论了心脏老化过程中肌浆网钙ATP酶（SERCA）的调节及对舒张功能不全的影响，以及SMP-30、老化相关心脏重构与心力衰竭。

通过阅读本书应让读者认识到深入研究心血管老化生物学的必要性，需要更多有关高龄老年心力衰竭患者的循证医学证据，以及针对左心室射血分数保留心力衰竭（HF-PEF）和射血分数降低心力衰竭（HF-low EF）的新的治疗手段。总之，尽管生命的延长是有代价的，但通过新的治疗目标和手段，有希望和潜力在不久的将来得以实现。

总之，本书针对主要临床问题为当今和未来的卫生保健工作者（包括内科医生、临床科学家、研究者、教师、专科医师、实习生和医学生）提供了引人注目的宝贵资源，涉及老年心力衰竭的治疗、心血管老化过程的分子机制。同时，本书也为生理学、生物化学和病理生理学等老化相关领域的研究提供了有价值的资源，这些领域与老年心力衰竭的治疗及老年心力衰竭患者护理方面的重要临床问题关系密切。多种途径可导致老化过程中以及老年阶段的心力衰竭负担不断加重，希望本书能够激励未来转化医学研究，目的在于发现和发展能够预防、延缓和逆转上述途径各种变化的方法。受邀参编的各领域的领军人物和知名专家依照关键点精彩呈现了本书的32章内容。参考文献的列表很全面，包括了当前从PubMed和其他搜索引擎都很难找到的关键论文。值得注意的是，关于从基础研究到临床应用的转化方面，本书提出了潜在的新策略。希望在科学家、临床工作者、学生、教师 and 有兴趣开发新药的公司应用本书的过程中都可体现出其价值。书的条目毫不复杂，部分章节谈到的重要话题非常值得关注。据我们所知，目前为止还没有其他书籍涉及上述话题。

Edmonton, AB, Canada

Bodh I. Jugdutt, MD, MSc, DM,
FRCPC, FACC, FACP, FAHA, FESC, FIACS

致 谢

感谢所有参与者对其所负责章节的卓越贡献。
我将对 Catherine E. Jugdutt 和 Michael D. Sova（来

自 Springer 公司）在本书准备与编辑过程中所给予的帮助致以深深谢意。



目 录

第一章 老年心力衰竭患者人口学特征的变化及其对治疗的意义	1	血管紧张素-醛固酮系统及相关通路的重构：对心力衰竭治疗的影响 ...	202
第二章 老化生物学及其对心力衰竭治疗和预防的影响	12	第十九章 老化和肺动脉高压引起的右心衰竭：右心室和肺动脉重构效应	229
第三章 老年高血压与舒张性心力衰竭的预防 ...	28	第二十章 心血管老化的生物标志物	241
第四章 老化与老年收缩性心力衰竭的优化治疗	37	第二十一章 心脏随年龄增长而发生的变化：从整体到分子	253
第五章 老年人的心房颤动和心力衰竭	50	第二十二章 老化对细胞死亡和生存通路及心力衰竭治疗的影响	267
第六章 老年心力衰竭患者临床监护下的优化治疗	66	第二十三章 与老化相关的端粒和端粒酶变化及其对心力衰竭治疗的提示	275
第七章 老化、高血压和舒张性心力衰竭的心脏变化	73	第二十四章 老年相关性心肌炎症和纤维化改变：病理生理学观点和临床意义	283
第八章 老年心力衰竭患者多种药物治疗及药物不良反应	83	第二十五章 老化相关的细胞外基质改变在心肌梗死后心室重构中的意义	296
第九章 老化相关的血管生物学改变及对老年人心力衰竭治疗的影响	91	第二十六章 老化心脏钙处理缺陷和心脏功能变化	308
第十章 老年心力衰竭的生物标志和标准治疗 ...	105	第二十七章 整合素在老年心力衰竭治疗中的启示	315
第十一章 老年人锻炼的益处	115	第二十八章 脂肪因子在老化与心力衰竭中作为新的生物标志物	323
第十二章 心力衰竭中的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)：临床研究和治疗进展	129	第二十九章 老年相关的心肌梗死后重构的细胞和分子机制相关研究对心力衰竭治疗方案的启示	336
第十三章 老化和舒张功能不全：炎症和细胞外基质调节的相互作用	143	第三十章 老化相关的线粒体功能改变及其对心力衰竭治疗的启发	344
第十四章 ST 段抬高型心肌梗死和心力衰竭老年患者的再灌注和血管扩张剂治疗：改善预后	155	第三十一章 氧化修饰调节肌浆网钙 ATP 酶：对老化心脏舒张功能障碍的病理生理启示	351
第十五章 促红细胞生成素治疗心力衰竭	172	第三十二章 衰老标记蛋白-30 与老化相关的心脏重构和心力衰竭	357
第十六章 抗胰岛素蛋白与老年心力衰竭	189		
第十七章 老化人群中冠状动脉钙化在心血管风险分类和管理时的作用	194		
第十八章 老化与肾素-血管紧张素系统、肾素-			

第一章 老年心力衰竭患者人口学特征的变化及其对治疗的意义

Changing Demographics of the Aging Population with Heart Failure and Implications for Therapy

Bodh I. Jugdutt

(任文林 译)

引言

随着时间推移，心血管（CV）老化不可避免，它是生物内在自然衰老过程的一部分。在全球人口老龄化的时代，心力衰竭（HF，简称心衰）普遍流行，其患病率随着年龄增长而增加^[1]。心衰已是发达国家、并逐渐成为发展中国家的沉重医疗负担，

尤其在 ≥ 65 岁的老年人口^[2-5]。更为重要的是，心衰是一种不断进展的疾病^[6-9]，其患病率随年龄增长而急剧上升，从20~39岁年龄组的 $<1\%$ 到 ≥ 80 岁年龄组的 $>20\%$ ^[4-5]。心衰通常是心血管疾病（CVD）发展的终末阶段，是多种心血管疾病，尤其是冠状动脉性心脏病（CHD）和高血压的最后共同通路（见图1-1）。

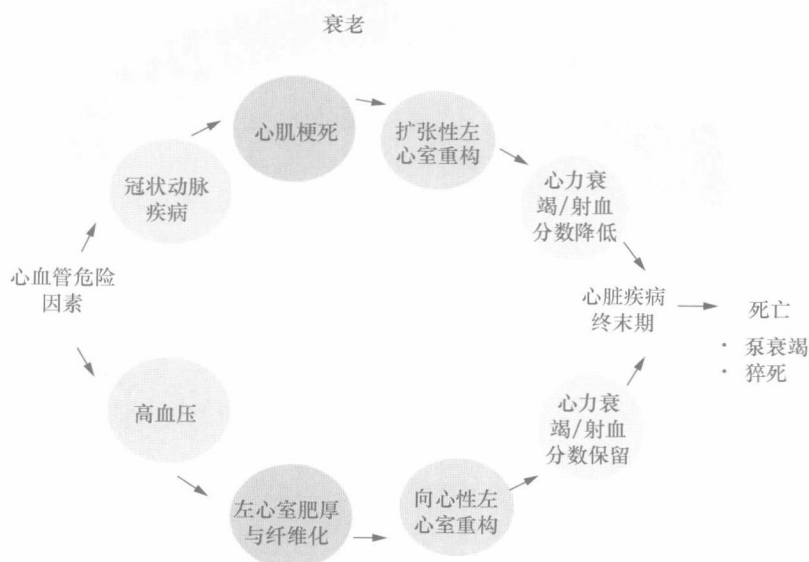


图 1-1 心力衰竭、老化和心血管疾病事件链。心力衰竭可被视为一种进行性疾病，是叠加于老化过程中的疾病连续体，进展致残并最终导致死亡。老化过程和心血管疾病连续体的进行性变化促进了老年心力衰竭负担的增加。EF：射血分数；LV：左心室。（来源于 Jugdutt BI. Aging and Heart Failure: changing demographics and implications for therapy in the elderly. Heart Failure Rev 2010; 15: 401-405. 获得 Springer Science+Business Media 授权）



从病理生理学和治疗学角度，可将最终致残和致死的老年性心衰视为进展性的慢性疾病与进行性的生物老化过程的叠加（图 1-1）。老化过程引起心血管和其他系统一系列的生理学和生物学变化^[10]（表 1-1），而这些与老化相关的变化可促进心衰综合征进展。在此背景下，心血管疾病危险因素和合并症如 2 型糖尿病、肥胖、高脂血症和氧化应激（表 1-2）也促进心衰、终末期心脏病和死亡的发生（图 1-1）。所以，对老年性心衰进展的预防要把握好时间和时机，相关预防措施最好尽早开始，付诸行动^[11]。

老年人口的现代定义

目前的老年是根据出生年龄所做出的主观定义，没有生物学老化的准确生物标志物。在多数发达国家，年满 65 岁即达到退休年龄已被接受为定义老年人的年龄界值，也被视为老年的开始^[12]。该定义源于 19 世纪后工业革命时期的英国。1875 年，英国互助会法令将 50 岁以上定义为老年，适于养老金计划的年龄是 60 岁或 65 岁^[13]。在随后的 1889 年，奥托·冯·俾斯麦提出了德国的老年和残疾保险议案，他们为员工提供退休养老金的年龄是 65 岁，当时普鲁士人的平均预期寿命是 45 岁^[14]。在没有更好定义的情况下，适合领取退休金的年龄便被默认为广泛接受的“老年”的定义^[12]。

显然，将老年的起始年龄主观地定义为 65 岁纯粹是基于社会经济和政治上的考虑。变老是一个渐进

的生物学过程，老年被认为是不能再为社会做出积极贡献的开始^[15]。在发展中国家，一直将社会角色作为定义“老年”的主要考虑内容^[16]。最近的社会经济研究表明，将年龄、功能和社会因素综合考虑的多维的“老年”定义可能更好^[12]。但是，这样的定义并没有考虑到人口健康、卫生保健，特别是明显影响老年人功能和生活质量的心血管健康的变化。

在发达的工业化国家，随着对 CHD、急性冠状动脉综合征（ACS）、心肌梗死（MI）、高血压和心衰等心血管疾病的治疗进展，预计未来的老年人口将进一步增加，65 岁以上的人也有望对社会做出越来越大的有意义的贡献。考虑到寿命延长和老年人口必然增长的趋势，在发达的工业化国家，应努力引导并做好老年人口的健康促进工作。现在是改变老年标准的时候了，应该将使用了一个多世纪的从社会经济层面定义的 65 岁的老年年龄界值上调至 ≥ 85 岁，以适应现代趋势、治疗进展、较高生活质量的长寿和社会期望^[1]。

心力衰竭分类

当前的心衰管理指南都认为，心衰是各种结构性和功能性心脏疾病导致心室充盈和射血功能受损的结果^[6-9]，因此将其分为两大类，以指导心衰的处

表 1-2 与老化相关并影响心衰的生理学和生物学改变

表 1-1 心血管危险因素、老化和心衰
危险因素
年龄 ^a
遗传因素
饮食
吸烟
静坐的生活方式
压力 ^a
血脂异常
2 型糖尿病 ^a
肥胖 ^a
代谢综合征
高血压 ^a
毒素暴露

来源于 Jugdutt BL. Aging and Heart Failure: changing demographics and implications for therapy in the elderly. Heart Failure Rev 2010; 15: 401-405. 获得 Springer Science + Business Media 授权

^a在老化过程中，对心衰的进展极其重要

过程

心血管老化

- $\uparrow$ 纤维化，细胞外基质，以及纤维状胶原蛋白
- $\uparrow$ 晚期糖基化终末产物（AGEs）
- $\uparrow$ 氧化应激， $\uparrow$ 氧自由基， $\uparrow$ 氧化损伤
- $\uparrow$ 血管紧张素和内皮素的水平
- $\downarrow$ 肌细胞数量， $\uparrow$ 肌细胞尺寸
- 改变血管基质， $\uparrow$ 弹力蛋白碎裂，钙化，胶原蛋白

生理学变化

- 心室/动脉变硬，左心室扩张，功能障碍
- $\uparrow$ 左心室向心性重构， $\uparrow$ 左心室质量/容量比值

生物学变化

- $\downarrow$ 白细胞和组织的端粒长度
- 改变细胞和亚细胞功能
- 修复机制调节异常，对损伤反应的改变
- 线粒体功能障碍，线粒体改变
- 收缩途径、心脏/动脉应激反应的改变
- 神经体液、免疫、应激反应途径的改变
- 新陈代谢和代谢储备的变化

$\uparrow$ ：增加、增强或升高； $\downarrow$ ：减低或减少



理：①舒张性心力衰竭（DHF），即射血分数（EF）保留的心衰（HF/PEF），收缩功能保留的心衰（HF/PSF）或称射血分数正常的心衰（HF/NEF）；②收缩性心力衰竭（SHF），或称射血分数降低的心衰（HF/REF）。

重要的是别忘了这些指南都是基于心血管疾病药物治疗的随机临床试验（RCT）数据，而这些试验的研究对象多数为非老年的男性患者。由于年长的成年人（但非老年人）和进入试验的极少数老年心衰患者都显示出获益，所以应用这些数据时专家达成共识采用实用主义而非严格的方式，因此从老年人角度，这些 RCT 的数据显然有局限性。

人口特征变化与流行病学

过去的 30 年里，老年人口（ ≥ 65 岁）持续稳定增长^[4,10,17]。美国心脏协会（AHA）和美国心脏病学会（ACC）心脏疾病与卒中工作组的统计更新，弗莱明翰心脏研究（FHS）的纵向人口数据，美国国家健康和营养调查（NHANES）数据，以及美国国家心、肺、血液研究所（NHLBI）都提供了主要发达和工业化国家人口统计学和流行病学趋势的丰富数据资源。欧洲心脏病学会（ESC）也提供了欧洲发达国家和发展中国家的丰富数据。

美国估计到 2030 年老年人口将达到 7210 万，是 2010 年 4040 万的近 2 倍^[4]。1996 年的一项预测是到 2030 年时 65 岁及以上的人口比例为 20%，到 2040 年， ≥ 85 岁的人口比例约为 18%^[18]。有趣的是，2008 年世界卫生组织（WHO）预测美国人口的预期寿命是 78 岁，英国为 80 岁，加拿大为 81 岁，日本为 83 岁。

2011 年，40.5% 的美国人预计有某种心血管疾病，包括 CHD、高血压或心衰^[17]。在 2012 年心脏病和卒中统计更新中^[5]，男性和女性在 20~39、40~59、60~79 和 80 岁及以上各年龄亚组的心血管疾病流行都呈稳定增长（图 1-2）。该数据^[5]还显示，在 45~54、55~64、65~74、75~84 和 85~94 岁各年龄组的男性和女性中，心血管疾病的发病率呈急剧增长（图 1-3）。该统计数据^[5]亦显示，从 <45 岁到 ≥ 85 岁的人群中，心血管病所导致的死亡呈指数型上升（图 1-4）。在老年人群中，各种心血管疾病所导致的死亡占 80% 以上^[4,18]。重要

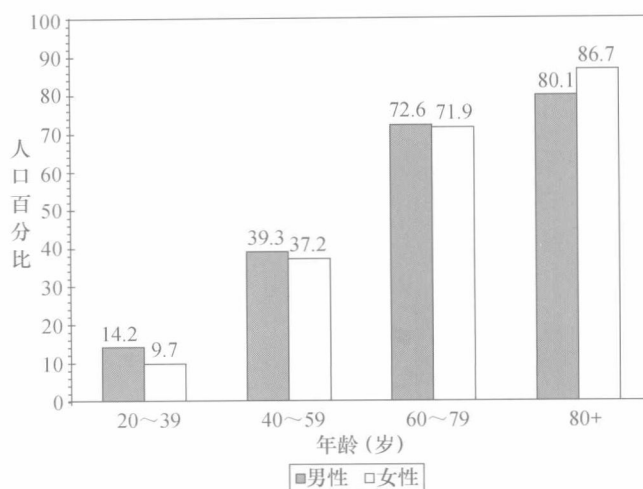


图 1-2 ≥ 20 岁成人中不同性别不同年龄心血管疾病流行情况（美国国家健康和营养调查研究 2005—2008）。资料来源：国家健康统计中心和国家心、肺、血液研究所。这些数据包括冠状动脉性心脏病、心衰、卒中及高血压。（来源于 Roger VL Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update; a report from the American Heart Association Circulation 2012; 125: e2-e220. 获得 Wolter Kluwers Health 授权）

的是，在 $>75 \sim 84$ 岁年龄区间的心血管疾病死亡率比癌症死亡率还高， ≥ 85 岁者更是如此^[5]。在 FHS 1980—2003 年的数据中，男性平均每年首发心血管事件率从 35~44 岁组的 3/1000 增加到 85~94 岁年龄组的 74/1000^[5,19]。女性相应的心血管死亡率比男性晚发 10 年，随着年龄的增长，二者之间的这种差距逐渐缩小^[5,19]。

同时，随着老年人口增加，老年人口中心衰的患病率也相应增加，因此，也伴随着高的死亡率、长时间的带病生存、频繁的住院和昂贵资源的消耗^[4,8,17]。事实上，心衰是患者住院的最常见原因^[20]。尽管心衰的治疗取得了进展，但老年人的预后依然不好。1991 年发表的一项早期美国社区研究资料显示，心衰的平均年龄是 76 岁，5 年死亡率 67%^[21]。1986—1996 年间，苏格兰的一项早期研究显示，因心衰住院的患者中，1 年死亡率从 55 岁以下年龄组的 14% 上升到 84 岁以上年龄组的 58%^[22]。估计 2010 年美国用于心衰治疗的费用约为 392 亿美元^[4]。

总之，自 20 世纪 80 年代以来，美国人口统计学和流行病学的资料提供了心衰的流行病学证据，在日益增多的老年人中，心衰已扩展到 95 岁以上老



老年与心力衰竭

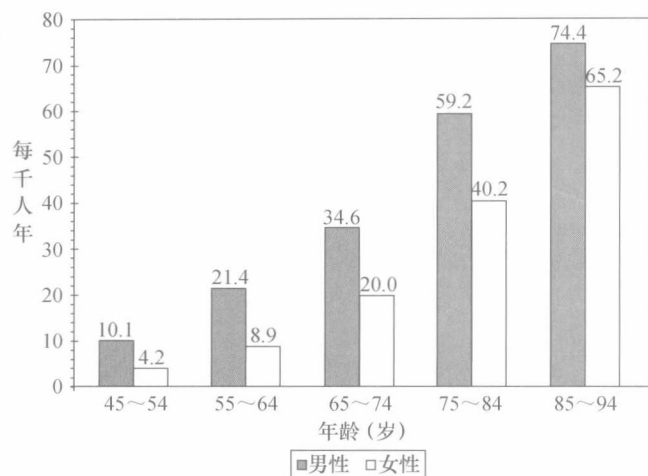


图 1-3 男女性不同年龄段心血管疾病(冠心病、心衰、卒中或间歇性跛行,不包括单独的高血压)发病率(弗莱明翰心脏研究,1980—2003)。来源:国家心、肺、血液研究所。(来源于 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125: e2-e220. 获得 Wolter Kluwers Health 授权)

年人口。重要的是,这些数据为旨在改善和优化老年心衰治疗的未来研究提供了参考依据。

心力衰竭为何在老年人中流行?

三个主要因素可解释为什么心衰在发达国家老年人口中的高流行现状以及让人忧虑的统计数字:①与老化相关的生物学因素;②老化过程中持续的长时间的心血管危险因素暴露;③与老龄化相关的多病共存状态^[10, 23]。有些研究显示,心衰在45岁以后开始增加^[24]。心衰最常见的两个原因,即心肌梗死和高血压,这在老年人口中也更多见,既往的心肌梗死和高血压使心衰发生的危险增高^[4]。发生心肌梗死的平均年龄在男性是64.5岁,女性是70.3岁^[5],心肌梗死后心衰的发生随着年龄增长而增加。有几个研究显示,心衰主要发生于年龄较大的成年人(非老年人)和老年人,老年人的患病率更高。在美国,报道的80岁老人的心衰发生率是20%,并随着高血压的严重程度而增高^[4]。在老年心衰患者中,估计有80%的男性和70%的女性将在8年内死亡^[4]。

射血分数降低的心力衰竭与射血分数保留的心力衰竭

心肌梗死特别是ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者通常发生扩张性左心室重构,导致射血分数降低的心衰(HF/REF)^[10](图1-1)。有些临床试验表明,老年人STEMI后的左心室重构以及心功能障碍都比非老年人(即年龄65岁以下者)更严重^[10, 23]。相反,高血压患者通常发生向心性左心室重构和纤维化^[4, 8-10],导致左心室射血分数保留的心衰(HF/PEF)(图1-1)。

在1980—2000年间的几个HF/REF的人群研究中,多数患者是老年人,许多都在80岁以上^[24-25]。出院后3~6个月内再入院的比例27%~47%^[26],并且仍无明显改善^[27]。重要的是,HF/PEF约占所有心衰患者的50%,而在老年患者中的发生比例更高^[28-30]。在一项更早的研究中,接近53%的老年患者有HF/PEF^[31]。另有研究也显示,HF/PEF在老年人群更多见^[18],估计在50%~70%。根据美国国家心、肺、血液研究所2006年FactBook提供的数据,美国约有高血压患者7450万,CHD 1760万,慢性心衰580万,其中绝大多数是老年人。由于多数老年患者有高血压^[32],HF/PEF理所当然在

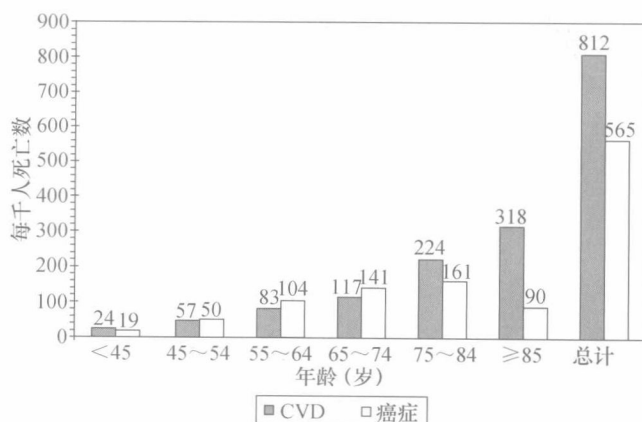


图 1-4 随年龄增长因心血管疾病死亡率与因癌症死亡率比较(美国:2008)。资料:(美国)国家健康统计中心。心血管疾病包含国际疾病分类(ICD)第10次修订版代码100-199, Q20-Q28;肿瘤为C00-C97。(来源于 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125: e2-e220. 获得 Wolter Kluwers Health 授权)



老年人群中更多见。2009 年报道的一项 HF/PEF 的研究中,所有患者年龄都在 80 岁以上,平均年龄 87 岁^[33]。

在最近的 HF/PEF 研究中,已将诊断 HF/PEF 的左心室射血分数(LVEF)界值从以往的 45%修改上调至 50%^[9]。最早的 HF/REF 研究应用的 LVEF 界值是 $\leq 35\%$,LVEF 35%~50%之间就成了 RCT 的灰色地带。

最近研究发现,两类不同心衰的死亡方式也可能不同。临床试验数据显示,心衰患者心血管原因性死亡可达 90%,其中 50%死于心衰进展和泵衰竭(非猝死),余下则死于与心律失常和缺血事件相关的猝死^[34]。在纽约心功能分级(NYHA)II~IV 级的非卧床心衰患者,应用西雅图心衰模型(SHFM)评分可预测猝死(低分)与泵衰竭死亡(高分)的相对风险^[35]。导致心衰患者死亡的主要机制包括不良左心室重构、缺血、泵衰竭和心律失常,它们之间也可能发生相互作用^[34]。尸检数据表明,缺血是引起心衰患者死亡的最重要因素^[34]。

STEMI 多发生于老年人,而且幸存者更容易发生 HF/REF^[4]。临床研究显示,老年 STEMI 患者代表了一组发病率和死亡率更高的高危人群^[4-12,23]。对于 STEMI 后患者而言,尽管有了经皮冠状动脉介入(PCI)技术实现的心肌再灌注治疗以及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、I 型血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和他汀类等药物治疗的进展,老年患者的心血管死亡率依然很高^[10,23]。与非老年 STEMI 患者相比,老年 STEMI 患者的生存率仍没有显著改善^[4,23],老年存活者的左心室不良重构和心衰更多见,预后更差^[10,23]。虽然 STEMI 的治疗进步可能减少早期病死率,但其代价可能是远期发病率的增加。

按照 ACC/AHA 指南^[23,36]的推荐去处理老年 ACS 和 STEMI 患者有可能降低发病率,但存活者依然有患心衰的风险,并促进本已很高的心衰负担进一步增加^[10]。这表明,目前老年人 ACS 和 STEMI 的治疗并不乐观。

一个重要的因素可能是老化相关的生化、细胞和亚细胞水平的改变以及 STEMI 后损伤的修复缺陷^[10]。如果后续的转化研究能够予以证实,将有可能通过新的途径、治疗靶点和策略,为改进心衰的治疗提供良好机会。

为实现这一目标,投资实体和制药企业需要在心血管老化研究方面给予更多投入,既要通过实验动物模型做好基础研究,也要重视不同亚组老年患者的临床研究。

老年心力衰竭的治疗及其意义

ACC/AHA^[6-7]和 ESC^[8-9]的现行心衰管理指南推荐综合性治疗,将非老年心衰和老年心衰患者心脏结构和功能的变化过程分为 4 个阶段:①阶段 A,具有心衰的危险因素但无结构性心脏病和症状;②阶段 B,有结构性心脏病但没有心衰的体征或症状;③阶段 C,有结构性心脏病,既往或当前有心衰的症状;④阶段 D,需要特殊干预的难治性心衰。

尽管年龄较大的人群中心血管疾病的患病人数多,但却缺乏专门针对老年人群 HF/REF 或 HF/PEF 治疗的 RCT 数据。毋庸置疑,老年患者在 HF/REF 治疗 RCT 中的所占比重不大。最近有些研究纳入了老年亚组,但他们多数是男性。针对年龄较大的成人(非老年)和老年女性的 RCT 少。

将老年患者排除在 RCT 之外的主要原因是考虑到与老化相关问题会影响数据的解释。这些问题主要包括由于老化导致的心血管系统对药物反应性的改变,低血压风险的增加,多病共存,多药同用,药物不良反应(ADR),药物与药物和药物与疾病的相互作用,以及难以坚持和依从性差(表 1-3)。

老年 HF/REF 的治疗

尽管存在上述忧虑和 RCT 的局限性,各指南依然对非老年和老年 HF/REF 患者的药物治疗和非药物治疗提供了推荐。除了要小心与老化相关的事宜(表 1-3)和对老年人的某些警示^[6-8],如注意应用血管扩张剂所导致的低血压(表 1-4),其治疗没有显著差别。

如上所述,之所以做治疗推荐,是因为在过去 30 年,主要针对非老年人(也包括老年亚组)的 HF/REF 患者药物治疗的 RCT 显示应用 RAAS 抑制剂(如 ACEI、ARB 和醛固酮拮抗剂)和 β 受体阻滞剂能明确降低发病率和死亡率^[6-8]。指南也支持对 HF/REF 患者应用肼屈嗪、硝酸盐、地高辛和利尿剂。