

· 综 述 ·

老年患者静息心率与心血管疾病的研究现状

辛苏宁*, 封颖璐

(济南军区第 401 医院干部病房, 青岛 266071)

【摘 要】 静息心率是指安静或不活动时的心率。在全身状态相对稳定的情况下, 心率的改变直接反映了心脏的功能状态和交感神经张力, 所以静息心率增快不仅参与了中老年患者冠心病、急性心肌梗死、心力衰竭、高血压等心血管疾病的发生发展, 还和心血管事件及死亡有直接的因果关系。应用 β 受体阻滞剂适当减慢心率可在一定程度上降低心血管疾病的死亡风险, 对应用 β 受体阻滞剂受限的老年患者, 可使用单纯降低心率的药物伊伐布雷定, 该药除降低心率以外, 还可改善心肌重构。

【关键词】 老年人; 静息心率; 心血管疾病; 肾上腺素能 β 受体拮抗剂; 伊伐布雷定

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00119

Resting heart rate in elderly patients with cardiovascular disease

XIN Suning*, FENG Yinglu

(Department of Geriatrics, Chinese PLA 401st Hospital, Ji'nan Military Command, Qingdao 266071, China)

【Abstract】 Resting heart rate is the quiet or inactive heart rate. When general condition is relatively stable, changes of heart rate directly reflect the functional state of heart and sympatheticus. Therefore, resting heart rate is not only involved in heart failure, acute myocardial infarction, hypertension and other cardiovascular diseases, but also has a direct causal relationship with cardiovascular events and death. Appropriate decrease of the heart rate by β -blockers can reduce the risk of cardiovascular death to some extent. For the elderly patients who cannot use β -blockers, ivabradine, which merely reduces heart rate, can improve not only myocardial remodeling and left ventricular systolic function, but also capillary density.

【Key words】 aged; resting heart rate; cardiovascular disease; adrenergic β receptor antagonist; ivabradine

This work was supported by Foundation of Chinese Constitution Investigation and Development of Individualized Health Programs in Retired Veterans (10ZY2211)

静息心率 (resting heart rate, RHR) 是指安静或不活动时的心率。在全身状态 (如血容量、能量代谢等) 相对稳定的情况下, 心率的改变直接反映了心脏的功能状态和交感神经张力。早在 20 世纪 80 年代弗明翰研究就已发现, RHR 加快与冠心病发病率、心脏性死亡及猝死明显相关。但一直未引起人们的重视。直至 1998 年第 20 届欧洲心脏病学会上, RHR 才受到普遍关注。RHR 既是心血管疾病的原因, 又是心血管疾病的结果。鉴于这一指标测定的简易性和重要性, 本文就中老年患者 RHR 与心血管疾病的研究动态作一综述。

1 RHR 与心血管病事件和死亡风险

1.1 RHR 与冠心病

国际维拉帕米 SR/群多普利研究 (International Verapamil SR/Trandolopril Study Ongoing Trial, INVEST)^[1] 纳入了 22192 例老年高血压伴冠心病患者, 结果显示, 当心率 > 70 次/min 或心率 < 50 次/min 时, 发生心血管不良事件的风险明显升高。该结果提示, 对于冠心病患者, 心率与心血管风险呈 J 型曲线关系, 曲线切点为心率 50 次/min。INVEST 研究还证实, 在同等 RHR 的状态下, 男性心脏事件危险

收稿日期: 2011-11-17; 修回日期: 2011-12-30

基金项目: 总后“十二五”中医药专项: 军队离退休老干部中医体质调查及个体化保健方案的制定(10ZY2211)

通讯作者: 辛苏宁, Tel: 0532-51810004, E-mail: xinsuning1112@sina.com

性大于女性。Hsia 等^[2]最近报道了对美国人群的多中心临床研究,结果显示RHR升高与绝经后女性心肌梗死及冠心病病死率相关。另有研究发现,RHR每增加5次/min,新发生冠脉事件增加14%。王春梅等^[3]随访了728例(58.9 ± 12.8)岁急性心肌梗死患者出院时心率水平与预后的关系,随访4.5年发现,随出院时心率水平的增加,3~4年时左室射血分数明显降低,心率 >80 次/min者因心力衰竭、再次心肌梗死或心绞痛再住院率以及第1,2,3年病死率显著高于心率 <80 次/min者,多因素分析显示,出院时心率水平是随访期间再住院率及病死率的独立影响因素。另外一项研究观察了RHR对冠状动脉慢性闭塞血管即刻开通率的影响,发现RHR <80 次/min者血管即刻开通率显著高于RHR >80 次/min的患者^[4]。Frank等^[5]新近报道了冠状动脉搭桥术后24h平均心率与全因死亡率的关系,研究者对794例以男性为主的患者术后随访了(3.2 ± 1.3)年,发现术后平均心率 >90 次/min是全因死亡率的独立预测指标。

1.2 RHR与原发性高血压

在欧洲老年收缩期高血压和心率关系的调查^[6]中,将男性心率分为 <64 次/min、 $64 \sim 68$ 次/min、 $69 \sim 73$ 次/min、 $74 \sim 79$ 次/min、 >79 次/min,女性心率分为 <67 次/min、 $67 \sim 71$ 次/min、 $72 \sim 75$ 次/min、 $76 \sim 79$ 次/min、 >79 次/min,结果显示,在男性和女性中有着相似的趋势,即病死率在前两组都较稳定,第三组到第四组则有所升高,而第五组则有明显的升高,即表明在心率 >79 次/min时便伴随了较差的预后。陈岳彪等^[7]观察了286例中老年心脑血管意外与原发性高血压患者RHR的关系,结果表明,随着RHR的增加,心脑血管意外(脑出血、脑梗死、蛛网膜下腔出血、心力衰竭、心肌梗死)的发生率不断上升,其中以脑梗死的发生率最高。一个包括了20000例以上高血压和具有心血管病危险因素人群的分析发现^[8],随着心率增快,微白蛋白尿人群比例增多,提示心率是高血压微白蛋白尿的独立预测因素。而另一研究则表明,随着老年高血压患者24h平均心率的升高,非勾型血压及臂踝脉搏波传导速度显著增高^[9]。

1.3 RHR与慢性心力衰竭

在丹麦多非利特抗心律失常及其对死亡率影响研究(Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide, DIAMOND)^[10]中,对有心肌梗死或心力衰竭病史且左室收缩功能不全的受试者进行了长达10年的随访,结果发现RHR是患者全

因死亡率的独立危险因素。Flannery等^[11]的研究也证明了左室收缩功能的异常与心率增加密切相关。国内有人对老年慢性心力衰竭的预后与RHR的相关性进行分析,将213例老年心力衰竭患者按入院RHR进行分组,结果显示,入院RHR与出院时疗效、随访疗效呈显著负相关,与总死亡率呈显著正相关。

2 相关机制研究

在对于快心率与心血管疾病关系的解释中,交感神经兴奋性增强的理论得到更多的认可。交感神经活性过高导致RHR增快、血压增高、新陈代谢加速,使血管内皮释放一氧化氮和其他的血管活性物质,导致内皮功能受损和通透性增加,使外周血管阻力增加,严重时容易发生内皮破裂,脂质渗透入血管壁,形成动脉粥样硬化或加速血管动脉粥样硬化的发生、发展。同时,RHR增快可引起血流动力学改变,使动脉壁的张力负荷幅度和频度增加、血管壁阻力增大和血管壁切应力增大,使血流对斑块的冲击力增加,易使一些脆弱的斑块发生破裂,可致冠状动脉管腔狭窄、局部血栓形成,产生严重心肌缺血或急性心肌梗死^[12]。除交感神经激活外,其他机制也被探讨。在动物实验中,发现伊伐布雷定带来的心率减慢可以降低血管氧化压力、改善内皮功能以及减慢动脉粥样硬化斑块的形成^[13]。另一个对猪进行的关于伊伐布雷定与心肌梗死后局部血供的研究结果显示,在心肌梗死发生后不同时段使用伊伐布雷定后,局部心肌血供及收缩功能都有了提高,而在用房性起搏抵消了其减慢心率作用的亚组,这种效果就不再显现,说明这是由于降心率作用而非伊伐布雷定的其他功能所带来的^[14]。牛永红等^[15]对国内中年健康受试者探讨了 β 肾上腺素能受体基因多态性与RHR的关系,结果发现,RHR与基因型有关,并提出男性的RHR受基因型的影响更为明显,从而可在基因水平解释“男性的心率与死亡率的相关性高于女性”这一临床现象。

3 降低心率治疗对心血管疾病预后的影响

Vergnaud等^[16]研究证明,在动脉粥样硬化发展的早期阶段,小剂量应用 β 受体阻滞剂(美托洛尔25mg/d)就能产生抗动脉粥样硬化作用,且不会导致患者血压的明显降低。近期发表的心力衰竭住院患者开始挽救生命治疗的有组织计划(Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure, OPTIMIZE-HF)结

果显示^[17], β 受体阻滞剂治疗老年左心室收缩功能不全可减少其住院率和死亡率,但对收缩功能较好者无效。在心力衰竭治疗中,阻断神经内分泌系统,改善心肌重构是治疗心力衰竭的关键。Flannery等^[11]的研究表明,使用 β 受体阻滞剂可改善心肌重构,心力衰竭患者在使用 β 受体阻滞剂后,可使RHR下降,改善心肌的舒、缩功能,验证了控制RHR在治疗心力衰竭方面的必要性和有效性。Prasad等^[18]报道,伊伐布雷定也可以改善心肌重构,并能提高毛细血管密度及左心室收缩功能,减缓心肌梗死后的心肌重构。伴左室收缩功能不全的患者应用伊伐布雷定研究(Morbidity-mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left-ventricular Dysfunction, BEAUTIFUL)研究^[19]入选了10917例冠心病和左室功能不全(左室射血分数 $<40\%$)的高危患者,平均年龄65岁,其中87%患者已用 β 受体阻滞剂,5479例随机接受依伐布雷定5 mg, 2次/d治疗,5438例随机入安慰剂组,校正基线特征后,心率 ≥ 70 次/min者,心血管死亡危险增加34%,因心力衰竭住院增加53%,因心肌梗死入院增加46%,冠状动脉重建增加38%。心率每增加5次/min,心血管死亡增加8%,心力衰竭入院危险增加16%,心肌梗死入院危险增加7%,冠状动脉重建危险增加8%。应用依伐布雷定组目标剂量达到7.5 mg, 2次/d,减少致命性和非致命性心肌梗死36%,减少冠状动脉事件需住院约22%,减少冠状动脉重建30%。该研究还表明对于已用 β 受体阻滞剂者加用依伐布雷定7.5 mg, 2次/d,可进一步降低心率,改善心绞痛症状,增加运动耐力,而没有安全性和耐受性问题。

然而心率并非越慢越好,心率过慢反而增加心血管疾病的发病率及病死率。新近公布的早期依据ACC/AHA指南对不稳定性心绞痛患者进行快速危险分层抑制不良反应研究(Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines, CRUSADE)研究^[20]随机观察了13 5164例非ST段抬高型心肌梗死患者的RHR与心血管事件及病死率的相关性。结果发现,与心率60~69次/min的患者相比,心率 >69 次/min者心血管事件及全因死亡率逐渐升高,心率 >130 次/min组全因死亡率增加93%,而心率 <50 次/min全因死亡率也增加61%。INVEST^[5]对老年高血压的研究亦表明,对伴有冠心病患者,心率 >70 次/min或心率 <50 次/min时,发生心血管不良事件的风险都会明显升高。上述结果

提示,对于冠心病患者,心率与心血管风险呈J型曲线。对于高血压患者,虽然许多证据显示心率增快为心血管事件的危险因素,但最近一项纳入了66 220例患者的系统回顾分析发现,高血压患者应用 β 受体阻滞剂降低心率可能增加心血管事件和死亡风险,且心率越慢,风险越大^[21]。

4 总 结

与窦性心动过速(心率 >100 次/min)相比,RHR增快(心率 >80 次/min)对人体健康与生命的危险更隐蔽,所以有待临床医师给予足够的关注与积极的干预。因此,控制RHR是防治心血管疾病的重要目标。目前, β 受体阻滞剂是应用较多较广的控制RHR的药物,当患者应用 β 受体阻滞剂有禁忌或不能耐受,或难以使用大剂量时,应考虑加用伊伐布雷定。BEAUTIFUL的研究证实伊伐布雷定是一种全新的不影响心肌收缩功能的控制RHR的药物,它通过抑制If通道降低RHR及心肌耗氧量,这为临床医师控制RHR提供了新的选择。然而,心率并非越慢越好,尤其对老年患者,由于窦房结功能衰退等退行性改变,更应进行个体化和精细化治疗,注意心率与心血管风险呈J型曲线,从而对患者心率的改变实施科学有效的控制,以期最大程度地降低心血管病事件与死亡率。

【参考文献】

- [1] Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on out-comes 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.
- [2] Hsia J, Larson JC, Ockene JK, et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study [J]. BMJ, 2009, 338: b219.
- [3] 王春梅, 吴学思, 韩智红, 等. 心率水平对急性心肌梗死患者长期预后的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28(1): 10-13.
- [4] 潘迪光, 潘迪华, 刘桂勇, 等. 静息心率对冠脉慢性闭塞冠脉介入术血管再通率的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18(3): 240-242.
- [5] Frank M, Aboyans V, Le Guyader A, et al. Usefulness of postoperative heart rate as an independent predictor of mortality after coronary bypass grafting[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(7): 958-962.
- [6] Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension[J]. Arch Intern Med,

- 2002, 162(20): 2313-2321.
- [7] 陈岳彪, 王海燕. 中老年心脑血管意外与原发性高血压患者静息心率水平相关性研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(21): 3379-3380.
- [8] Bohm M, Reil JC, Danchin N, *et al.* Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH [J]. J Hypertens, 2008, 26(1): 18-25.
- [9] 魏伟荣, 雷梦觉, 涂燕平, 等. 老年高血压患者慢性心率加快与血压昼夜节律和脉搏波传导速度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(2): 684-685.
- [10] Fosbol EL, Seibaek M, Brendorp B, *et al.* Long-term prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either heart failure or myocardial infarction: the DIAMOND study[J]. Int J Cardiol, 2010, 140(3): 279-286.
- [11] Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, *et al.* Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(6): 865-869.
- [12] Heusch G, Schulz R. The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischaemia[J]. EurHeart J, 2007, 9(suppl F): F8-F14.
- [13] Custodis F, Baumhakel M, Schlimmer N, *et al.* Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Circulation, 2008, 117(18): 2377-2387.
- [14] Heusch G, Skyschally A, Gres P, *et al.* Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction[J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2265-2275.
- [15] 牛永红, 谢正祥, 殷跃辉. β 肾上腺素能受体基因多态性与静息心率的关系[J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(2): 399-403.
- [16] Vergnaud AC, Protogerou AD, Li Y, *et al.* Pulse pressure amplification, adiposity and metabolic syndrome in subjects under chronic antihypertensive therapy: the role of heart rate[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1): 222-229.
- [17] Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, *et al.* Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: Findings from the OPTIMIZE-HF(Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(2): 184-192.
- [18] Prasad UK, Gray D, Purcell H. Review of the If selective channel inhibitor ivabradine in the treatment of chronic stable angina[J]. Adv Ther, 2009, 26(2): 127-137.
- [19] Fox K, Ford I, Steg PG, *et al.* Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9641): 807-816.
- [20] Cook S, Hess OM. Resting heart rate and cardiovascular events: time for new crusade[J]? Eur Heart J, 2010, 31(5): 517-519.
- [21] 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.

(编辑: 周宇红)