

心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病相互影响的研究进展

刘禹¹, 赵育周¹, 霍树芬², 任小平²

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院呼吸与危重症科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月28日

摘要

心力衰竭(Heart failure, HF)和慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发病率及死亡率都居高不下, 是全球性健康问题。有数据报道了心力衰竭患者中存在一定比例的COPD患者, 部分COPD患者也会合并心力衰竭。有研究表明共患心力衰竭及COPD的患者临床预后更差、死亡风险更高。本文拟就心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病相互影响的研究进展及治疗进行综述。

关键词

心力衰竭, 慢性阻塞性肺疾病, 相互影响, 研究进展

Research Progress on the Interaction between Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yu Liu¹, Yuzhou Zhao¹, Shufen Huo², Xiaoping Ren²

¹Graduate Work Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 28th, 2024

Abstract

Heart failure (HF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are global health problems with high morbidity and mortality. There are data reported that there is a certain proportion of

COPD patients in patients with heart failure; some COPD patients will also be combined with heart failure. Studies have identified a poorer clinical prognosis and higher mortality risk in patients with co-existing heart failure and COPD. This article reviews the research progress and treatment of the interaction between heart failure and chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords

Heart Failure, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Interaction Effect, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭(HF)和慢性阻塞性肺病(COPD)是全球高患病率和高死亡率的两种疾病[1]。HF 和 COPD 常有许多共同之处,包括共同的危险因素,如高龄、长期吸烟史和全身性炎症[2]。这两种疾病之间产生关联是一个慢性、长期发展的过程,严重影响患者的活动耐量和生活质量,且合并两种疾病患者的预后往往比仅患有一种疾病的患者差。因此,区分并准确诊断这两种疾病至关重要,可以改善 HF 及 COPD 的长期预后。本文从 HF 和 COPD 的流行病学、病理生理机制、诊断、治疗及预后几个方面进行综述。

2. HF 和 COPD 相关性的流行病学

尽管 COPD 患者缺血性心脏病、超声心动图异常的发生率很高,但在流行病学研究中发现 COPD 本身与 HF 的相关性并不强。有报道[2] [3]在对 COPD 患者的调查中发现,不到 20%的患者存在 HF,这提示可能存在 HF 的漏诊。在一项包含 404 名 65 岁以上的 COPD 患者队列研究中,经相关检查发现 21%的患者以前未确诊过 HF,其中 50%为射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF),50%为射血分数降低性心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF),在调整了年龄和其他合并症的模型中,诊断为 HF 的患者死亡率几乎增加一倍[4]。在西班牙和美国多中心注册处(BODE)登记的 1664 名 COPD 门诊患者中,回顾既往医疗记录,HF 患病率约为 16%,这与死亡率增加 33%存在相关性[5]。一项对瑞典电子健康记录的分显示,与单纯患有 COPD 的患者相比,合并诊断 HF 的死亡率高出 7 倍[6]。这表明慢性阻塞性肺病患者常伴有心力衰竭且和预后具有相关性,COPD 合并 HF 的患者死亡率显著增高。哥本哈根大学医院展开的一项研究显示:在 532 例因 HF 住院的患者中,35%被诊断为 COPD [7]。一项前瞻性研究也发现,30%的稳定型心衰患者存在 COPD [4]。这些数据均表明 HF 与 COPD 经常共存。

3. HF 和 COPD 相互影响的病理生理机制

HF 和 COPD 之间的病理生理联系是全身慢性低度炎症[4]。其中 COPD 患者在大气道中的改变为:炎症、黏膜纤毛清除能力受损、气道重塑、支气管壁结缔组织沉积;在小气道中改变为:炎症、平滑肌收缩、气道高反应性、气道重塑、支气管周围纤维化、弹性纤维断裂;在肺泡的改变为:炎症、巨噬细胞和单核细胞数量增加、肺泡壁破坏、肺泡塌陷、实质气腔扩大、气体交换表面减少、气泡形成;在肺泡表面的改变为:肺毛细血管衰竭、肺泡-毛细血管界面破坏、毛细血管内皮和肺泡上皮细胞基底膜增厚,最终导致弥散能力降低、肺换气障碍、低氧血症和高碳酸血症[8]。以上病理生理改变会引起气道重

塑和气流受阻。

气流阻塞和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高的患者发生冠心病的风险高[9]。稳定期 COPD 患者存在全身慢性低度炎症, 由于 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)升高, 导致全身动脉粥样硬化, 进而发展为缺血性心肌病[9]。此外, 急性炎症对心血管系统其他方面的影响有: 可以增加中性粒细胞和纤维蛋白原, 从而导致高凝状态和心律失常; COPD 常伴有肺动脉高压, 肺动脉高压会导致右心衰进一步导致左心衰。

心血管疾病在 COPD 患者的发病率和死亡率中起着重要作用。气流阻塞程度是心血管事件的独立预测因子[10]。吸烟是 COPD、动脉粥样硬化和内皮细胞受损的危险因素, 但 COPD 患者的心血管风险增加似乎与吸烟无关[12]。通过血流介导的扩张测量的内皮功能与气流受限的严重程度之间存在密切关系[11]。Clarenbach 等认为, (一秒用力呼气容积) FEV1 和体力活动是影响内皮功能的唯一相关因素, 而缺氧、全身炎症、交感神经兴奋、氧化应激与 COPD 患者的内皮功能障碍没有直接关系[10]。一项研究通过测量舌下含服硝酸甘油(一氧化氮介导)后血流介导的血管扩张功能, 比较了 44 例 COPD 患者与 48 例对照组的内皮细胞功能, 与对照组相比, COPD 患者的血流介导的血管扩张更严重, 这说明 COPD 患者存在内皮功能障碍, 且气道阻塞的严重程度成正比[12]。COPD 与全身血管内皮功能障碍相关, 因此与动脉粥样硬化相关。动脉粥样硬化斑块形成的早期会出现内皮功能障碍, 因此内皮功能障碍是早在动脉粥样硬化前就出现的心血管疾病的独立预测因子[11]。

COPD 和冠状动脉疾病具有共同的危险因素, 例如吸烟、缺乏运动和高龄。气流阻塞患者因心肌梗死而死亡的风险增加, 与性别、年龄和吸烟史无关。FEV1 被认为是心肌梗死所致死亡率的独立预测因子。COPD 与动脉粥样硬化的关系也是低度全身炎症。在动脉粥样硬化斑块和肺泡水平上, 巨噬细胞和 Th1 淋巴细胞的数量增加, 因此, 动脉粥样硬化性心脏病患者应筛查是否合并 COPD, 而 COPD 患者也应筛查是否合并动脉粥样硬化[13]。综上所述, 气流阻塞、低度全身炎症和血管内皮功能障碍之间的关联增加了 COPD 患者的心血管风险。COPD 患者和 HF 患者均存在肺功能障碍, COPD 的特征是由于气道阻塞和肺气肿引起的阻塞性肺疾病; 而 HF 是因为心脏扩大、静脉淤血和间质纤维化压迫肺部, 导致限制性肺疾病[9]。

4. HF 与 COPD 疾病共患的辅助检查诊断价值

临床通过体征、心电图、胸部 X 片、心脏超声、生化检查、心脏 MRI 等检查对 HF 与 COPD 疾病共患的诊断发挥重要的作用。

COPD 和 HF 有共同的症状和体征, 如乏力、呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽、活动耐力下降等。在右心衰竭时, 有全身淤血的表现, 如肝脾肿大、下肢水肿、颈静脉怒张。在临床实践中, 两种疾病之间的鉴别可能存在一定的困难。对于已确诊的 COPD 患者, 如果表现为端坐呼吸或呼吸困难, 且比以往的呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、乏力严重, 则需要鉴别 COPD 急性加重和 HF, 因为这些种症状都有可能出现在这两种疾病中。心电图对 COPD 和 HF 的诊断特异性不高, COPD 患者可能出现右心室肥厚的表现(肺性 P 波、右心室肥大、QRS 波群电轴右偏)。胸部 X 线检查无法诊断 HF, 它可以显示出心胸比率, 但如果患者胸部过度充气, 心胸比可能正常; 但胸部 X 线检查有助于诊断其他可能表现为呼吸困难的疾病[9]。

COPD 的诊断标准为使用支气管扩张剂后 1 秒用力呼气量(FEV1)与用力肺活量(FVC)的比值低于 70%, 但其可能不足以涵盖所以 COPD 患者。如一些没有气流阻塞的吸烟者——使用支气管扩张剂后 FEV1/FVC \geq 70%, 但其咳嗽、咳痰和呼吸困难等这些症状提示存在 COPD, 且计算机断层扫描显示有气道疾病的证据; 因此, FEV1 与 FVC 的比值可能对早期气道疾病不敏感[14]。高达 25%符合 COPD 诊断

标准的患者在重复测试时 FEV1/FVC 在正常范围内。FEV1/FVC 比值也随着年龄的增长而下降, HF 可能导致进一步降低[15]。

当水钠潴留导致循环超负荷或心内压升高时, 此时心脏会产生利钠肽(Natriuretic peptide, NP)从而引起排钠和血管扩张。血浆中 NP 浓度的升高是 HF 患者不良结局有效的预测指标, 无论左心室射血分数如何, NP 的血浆浓度正常可排除严重的心功能不全[16]。NP 的诊断效用目前已被国际 HF 指南认可, 包括美国国家卫生与临床优化研究所和欧洲心脏病学会。有研究表明, 高达 50% 的 COPD 患者的血浆 NP 浓度升高, COPD 患者无论是否被诊断为 HF, 其血浆 NP 水平升高均预示着更高的死亡率。对于 COPD 患者, 高敏肌钙蛋白 T 的血浆浓度升高, 表明存在持续的心肌损伤, 也与心血管事件的高发生率有关, 目前没有推荐用于识别 COPD 患者的血液生化标志物。对于血浆 NP 浓度升高的患者, 常通过超声心动图检查进一步检查[15]。

心脏影像学检查(最常见的是超声心动图)是血浆 NP 升高、怀疑心衰导致呼吸困难、非心脏疾病引起的呼吸困难患者的一项重要检查, 当发现患者存在左心室射血分数降低或严重瓣膜疾病时, 可以给予及时有效的治疗治疗方法, 若排除以上异常, 左心房增大提示患者左心室舒张功能异常, 则可以诊断为左心室射血分数保留性心衰(HFpEF); 对于 COPD 急性加重的患者, 也应考虑进行超声心动图检查, 因为大约 25% 的患者存在潜在的的心脏问题[17]。

磁共振成像可以准确诊断右心和左心衰竭并测量心腔容积, 但因该方法成本高且可及性差, 因而仅用于超声心动图无法诊断的患者。因此对于慢性阻塞性肺病患者, 尤其是在没有感染引起的急性加重情况下, 出现了严重的呼吸困难、端坐呼吸、运动耐量明显降低的患者, 应首先通过检查利钠肽评估有无心衰存在, 然后在根据需要超声心动图和(或)磁共振成像检查[4]。

5. HF 与 COPD 疾病共患的治疗

COPD 和 HF 患者需要联合治疗, 心力衰竭的治疗可以改善 COPD 的患者的症状, 反之亦然。 β 受体阻滞剂(Beta receptor blocker, BB)是 HFrEF 患者的主要治疗方法, 最新的美国[18]和欧洲[19] HF 指南中为 IA 类推荐。根据这两项指南, “一旦诊断出 HFrEF, 应立即开始 BB, 在临床稳定的患者中以低剂量开始, 并逐渐增加至最大耐受剂量, 以达到目标剂量”。欧洲指南建议在 HF 和 COPD 患者中优先使用 β_1 受体阻滞剂。但两份指南均未将 COPD 列为 BB 的禁忌证, 哮喘只是相对禁忌证。从理论上讲, β_1 受体阻滞剂引起支气管收缩的风险较低, 这在连续 2 篇 Cochrane 综述中得到了证实[20]。因此, 不应常规对 COPD 患者禁用 BB, 尤其是当存在相关的心血管疾病(如 HF)时。COPD 合并 HF 患者在使用支气管扩张剂的安全性是一个值得关注的原因。对于需要吸入长效支气管扩张剂治疗的 COPD 和 HF 患者, 建议首选长效 M 受体拮抗剂, 而不是长效 β_2 受体激动剂, 因为吸入 β_2 受体激动剂可诱发 HF 患者心脏的副作用, 如缺血、心动过速、心律失常、低钾血症、QT 间期延长、自主神经调节紊乱, 会 HF 患者住院和死亡风险, 因此应谨慎使用。COPD 和合并 HF 患者在使用糖皮质激素治疗方面也值得探讨, 糖皮质激素是 COPD 急性加重的主要治疗方法。如有必要, 可对心衰患者给予吸入性糖皮质激素, 但口服皮质类固醇可显著增加 HF 患者水钠潴留的风险, 并可能加重 HF。因此, 应尽可能避免口服皮质类固醇, 必要时应仅使用低剂量[21] [22]。

β 受体阻滞剂和 β 受体激动剂具有相反的作用。如前所述, 在 COPD 患者中, 选择性 β_1 受体阻滞剂引起支气管收缩风险小, 它不与吸入性 β_2 受体激动剂相互作用。而非选择性 β_1 受体阻滞剂无疑会拮抗 β_2 受体激动剂的作用, 应避免用于 COPD 和 HF 患者。此外, β_1 受体阻滞剂和 β_2 受体激动剂的联合用药对 COPD 合并 HF 患者有利, β_1 受体阻滞剂可保护心脏免受 β_2 受体激动剂引起的不良反应, 如心动过速、心律失常、心肌缺血, 这些不良反应在 HF 存在时更为明显[21] [22]。

6. HF 与 COPD 疾病共患的预后

COPD 是增加射血分数保留或降低的心力衰竭患者死亡率的独立危险因素。气流阻塞的严重程度与心衰患者的生存率直接相关。一项纳入 405 例 COPD 患者(其中 83 例合并心衰)的研究表明, COPD 合并心衰患者的死亡率是单纯 COPD 患者的两倍[23]。心衰患者再住院率高, 合并 COPD 是再次住院的重要危险因素, 可使这些患者的预后恶化。因此, COPD 合并 HF 患者的发病率和死亡率风险高于单纯患有-一种疾病的患者。

综上所述, HF 和 COPD 在临床中常具有相关性。这两种疾病都会影响患者的生活质量和生存率。因此, 这些患者需要监测心肺功能, 通过早期诊断疾病并开始及时的治疗, 可以获得更好的预后和生活质量。

参考文献

- [1] Pellicori, P., Cleland, J.G.F. and Clark, A.L. (2022) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: A Breathless Conspiracy. *Cardiology Clinics*, **40**, 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.005>
- [2] Pellicori, P., Salekin, D., Pan, D., et al. (2017) This Patient Is Not Breathing Properly: Is This COPD, Heart Failure, or Neither? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **15**, 389-396. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1317592>
- [3] Larssen, M.S., Steine, K., Hilde, J.M., et al. (2017) Mechanisms of ECG Signs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Open Heart*, **4**, e000552. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000552>
- [4] Horodinschi, R.N., Bratu, O.G., Dediu, G.N., et al. (2020) Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Acta Cardiologica*, **75**, 97-104. <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1559485>
- [5] Divo, M., Cote, C., De Torres, J.P., et al. (2012) Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 155-161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034OC>
- [6] Kaszuba, E., Odeberg, H., Rastam, L., et al. (2018) Impact of Heart Failure and Other Comorbidities on Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Register-Based, Prospective Cohort Study. *BMC Family Practice*, **19**, Article No. 178. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0865-8>
- [7] Iversen, K.K., Kjaergaard, J., Akkan, D., et al. (2008) Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients Admitted with Heart Failure. *Journal of Internal Medicine*, **264**, 361-369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01975.x>
- [8] Hawkins, N.M., Virani, S. and Ceconi, C. (2013) Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Challenges Facing Physicians and Health Services. *European Heart Journal*, **34**, 2795-2803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehj192>
- [9] De Miguel Díez, J., Chancafe Morgan, J. and Jiménez García, R. (2013) The Association between COPD and Heart Failure Risk: A Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **8**, 305-312. <https://doi.org/10.2147/COPD.S31236>
- [10] Clarenbach, C.F., Senn, O., Sievi, N.A., et al. (2013) Determinants of Endothelial Function in Patients with COPD. *The European Respiratory Journal*, **42**, 1194-1204. <https://doi.org/10.1183/09031936.00144612>
- [11] Eickhoff, P., Valipour, A., Kiss, D., et al. (2008) Determinants of Systemic Vascular Function in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**, 1211-1218. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1412OC>
- [12] Moro, L., Pedone, C., Scarlata, S., et al. (2008) Endothelial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Angiology*, **59**, 357-364. <https://doi.org/10.1177/0003319707306141>
- [13] Barnes, P.J. and Celli, B.R. (2009) Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD. *The European Respiratory Journal*, **33**, 1165-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>
- [14] Woodruff, P.G., Barr, R.G., Bleecker, E., et al. (2016) Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1811-1821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1505971>
- [15] Regan, E.A., Lynch, D.A., Curran-Everett, D., et al. (2015) Clinical and Radiologic Disease in Smokers with Normal Spirometry. *JAMA Internal Medicine*, **175**, 1539-1549. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2735>
- [16] Zhang, J., Pellicori, P., Pan, D., et al. (2018) Dynamic Risk Stratification Using Serial Measurements of Plasma Concentrations of Natriuretic Peptides in Patients with Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **269**, 196-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.070>

-
- [17] Houben-Wilke, S., Spruit, M.A., Uszko-Lencer, N., *et al.* (2017) Echocardiographic Abnormalities and Their Impact on Health Status in Patients with COPD Referred for Pulmonary Rehabilitation. *Respirology*, **22**, 928-934. <https://doi.org/10.1111/resp.12968>
- [18] Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., *et al.* (2013) 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, e147-e239.
- [19] Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., *et al.* (2016) 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. *European Heart Journal*, **37**, 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [20] Canepa, M., Franssen, F.M.E., Olschewski, H., *et al.* (2019) Diagnostic and Therapeutic Gaps in Patients with Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC: Heart Failure*, **7**, 823-833. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.009>
- [21] Wolsk, E., Claggett, B., Køber, L., *et al.* (2018) Contribution of Cardiac and Extra-Cardiac Disease Burden to Risk of Cardiovascular Outcomes Varies by Ejection Fraction in Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 504-510. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1073>
- [22] Iorio, A., Senni, M., Barbati, G., *et al.*, (2018) Prevalence and Prognostic Impact of Non-Cardiac Co-Morbidities in Heart Failure Outpatients with Preserved and Reduced Ejection Fraction: A Community-Based Study. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 1257-1266. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1202>
- [23] Desai, A.S., Lam, C.S.P., McMurray, J.J.V., *et al.* (2023) How to Manage Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians. *JACC: Heart Failure*, **11**, 619-636. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.03.011>