

血清白蛋白水平对慢性心力衰竭发生及预后的意义

董玲玲¹, 宫丹丹², 郑黎强¹, 孙志军¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院, 辽宁省沈阳市 110021; 2. 大连市中心医院 ICU, 辽宁省大连市 116033)

[关键词] 慢性心力衰竭; 血清白蛋白; 危险因素

[摘要] **目的** 评价血清白蛋白水平与慢性心力衰竭(CHF)发生发展及预后的关系。**方法** 连续入选盛京医院心内科 2005 年 6 月~2008 年 6 月住院患者, CHF 组 391 例, 非 CHF 组 429 例, 进行病例对照研究, 并对 CHF 组患者进行随访 1~42 个月, 平均 14.46 个月, 进行前瞻性研究。用 SPSS16.0 软件建立数据库并进行统计分析。**结果** CHF 组血清白蛋白水平低于非 CHF 组($P < 0.001$); 在多因素 Logistic 分析中, 调整了年龄、总胆红素、肌酐等潜在影响因素, 白蛋白 OR 值为 0.859(0.789~0.935) ($P < 0.001$), 提示低白蛋白水平为 CHF 发生发展中的危险因素。前瞻性研究提示, 血清白蛋白水平下降增加 CHF 不良预后(心血管疾病死亡或心衰再住院)的风险[HR = 0.945(0.894~1.000), $P = 0.049$]。**结论** CHF 组的血清白蛋白水平明显低于非 CHF 组, 低血清白蛋白水平是 CHF 发生的独立危险因素, 是 CHF 不良预后的危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Significance of Serum Albumin for Chronic Heart Failure and Its Prognosis

DONG Ling-Ling, GONG Dan-Dan, ZHENG Li-Qiang, and SUN Zhi-Jun

(Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110021, China)

[KEY WORDS] Chronic Heart Failure; Serum Albumin; Risk

[ABSTRACT] **Aim** To describe the significance of serum albumin for chronic heart failure and its prognosis.

Methods We enrolled 820 consecutive patients from cardiology department of Shengjing hospital, and from whom venous blood for liver function test measurements and other examinations were drawn immediately upon hospital admission. 391 cases were CHF patients, and the other 429 cases were non-CHF patients as the control group. Then a prospective study was performed, considering 391 patients with chronic heart failure. We used multivariable modelling to assess the relationships between baseline serum albumin and heart failure and its prognosis. During a mean follow-up time of 14.46 (1~42) months, our study showed that the incidence of poor prognosis (cardiovascular death or heart failure hospitalization) was 27.2%, with death occurring in 28 patients (7.6%). The Kaplan-Meier, Log Rank and Cox tests were used.

Results In univariate analysis, serum albumin concentration was significantly lower in the CHF group than that in non-CHF group (37.49 ± 4.60 g/L vs 41.46 ± 3.59 g/L, $P < 0.001$). A stepwise logistic regression analysis showed that decreased albumin concentration was a risk for CHF (OR = 0.859(0.789~0.935), $P < 0.001$). In the prospective study and univariate analysis, decreased albumin was a strong predictor of poor prognosis for both the composite outcome of cardiovascular death and heart failure hospitalization (HR = 0.941(0.903~0.981), $P = 0.004$). Even after adjustment for other covariates, decreased albumin was one of the strongest independent predictors of poor prognosis (HR = 0.945(0.894~1.000), $P = 0.049$).

Conclusion Serum albumin concentration was significantly lower in the CHF group than that in non-CHF group, and decreased albumin was a strong predictor of poor prognosis for both the composite outcome of cardiovascular death and heart failure hospitalization. Changes in serum albumin concentration may offer insight into the underlying pathophysiology of chronic heart failure.

慢性心力衰竭(CHF)是一种复杂的临床综合征,是各种心血管疾病的严重阶段。Gopal等^[1]指

[收稿日期] 2013-02-21

[基金项目] 辽宁省科技攻关项目(2008225010-2)资助

[作者简介] 董玲玲, 硕士, 住院医师, 研究方向为心血管内科。通讯作者孙志军, 教授, 研究方向为心力衰竭, E-mail 为 273396993@qq.com。

出低白蛋白水平以时间依赖方式增加老年人发生心力衰竭的风险。本文就血清白蛋白水平对 CHF 发生及预后的意义做一具体探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象均来自中国医科大学附属盛京医院心内科 2006 年 1 月至 2008 年 6 月住院患者,根据入选/排除标准分别分为 CHF 组和非 CHF 组。CHF 组患者 391 例,其中男性 193 例,女性 198 例,年龄 25~94 岁,平均 67 ± 13 岁;非 CHF 组 429 例,其中男性 233 例,女性 196 例,年龄 19~88 岁,平均 60 ± 13 岁。对 CHF 组患者进行随访 1~42 个月,平均 14.46 个月,28 例(7.6%)因心血管疾病死亡,27.2% 患者预后不良(心血管疾病死亡或心衰再住院)。

1.2 入选及排除标准

①入选标准:所有入选患者均为年龄 > 18 岁、自愿参加本研究的因心血管疾病住院的患者。其中 CHF 组患者必须入院时已确诊为 CHF。CHF 的诊断以 Framingham CHF 的诊断依据为标准^[2],心功能分级依据 NYHA 心功能分级标准。②排除标准:患有恶性肿瘤、重症结核及感染性疾病、甲状腺疾病、严重的肝肾疾病者;患有消化道出血、营养不良性疾病者及先天性心脏病患者;严重脱水、休克等血容量严重不足者;入院前 3 个月内有任何大外科手术或大失血者,入院时伴有其他外伤或进行大外科手术者;入院前 3 周内接受过白蛋白输注治疗者。

1.3 研究方法

本研究包括回顾性调查及前瞻性研究两部分。首先,采用病例对照研究的方法,以查阅病历的方式,收集研究对象的资料,主要包括一般情况、相关行为生活方式影响因素、体格检查和实验室检查等临床资料。其中实验室指标均为入院后第二天清晨空腹取外周静脉血所检测的结果;超声心动图结果均为入院三天内测定的左心室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF)。比较 CHF 组与非 CHF 组的基线情况,探讨 CHF 发生发展的危险因素。其次,对 CHF 组患者进行随访 1~42 个月,平均 14.46 个月,心力衰竭不良预后定义为心血管疾病死亡或心衰再住院,进行前瞻性研究。随访调查采用电话随访的方式,并通过医院病史、家属联系

及验尸报告对死亡及心血管事件的发生进行确认,其中心血管疾病死亡是指根据国际疾病分类第 10 版(ICD-10)确定的由于心血管疾病造成的死亡。研究低血清白蛋白水平对 CHF 不良预后的影响。

1.4 统计学分析

应用 SPSS16.0 软件建立数据库,并进行统计分析。病例对照研究部分,计量资料采用两样本等方差的成组比较 *t* 检验;计数资料的显著性检验采用 χ^2 检验;对潜在危险因素采用多元 Logistic 回归进行统计学检验。前瞻性研究部分,相关性分析采用直线相关;将血清白蛋白水平按中位数划为二分类变量,应用 Kaplan-Meier 法分别绘制风险函数曲线,并采用 Log Rank 法进行检验;应用 Cox 风险比例模型进行预后风险分析。

2 结果

2.1 基线资料

年龄、总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、血红蛋白、肌酐、尿酸、血钠、LVEF、B 型钠尿肽(type B natriuretic peptide, BNP)浓度在 CHF 组与非 CHF 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。而性别、糖尿病史、吸烟史在两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

2.2 Logistic 回归分析各因素对 CHF 发生的 OR 值

对基线比较中差异有统计学意义的变量采用 Logistic 回归单变量分析后显示,年龄、总胆红素、直接胆红素、肌酐、尿酸对 CHF 的 OR 值均大于 1,是 CHF 的危险因素;而总蛋白、白蛋白、血红蛋白、血钠对 CHF 的 OR 值均小于 1,是 CHF 的保护因素。在多因素 Logistic 分析中,调整了年龄、总蛋白、总胆红素、直接胆红素、血红蛋白、肌酐、尿酸、血钠等潜在影响因素,白蛋白 OR 值为 0.859 (0.789 ~ 0.935) ($P < 0.001$),提示低白蛋白水平为 CHF 发生发展中的危险因素(表 2)。

2.3 应用 Kaplan-Meier 法绘制 CHF 组患者风险函数曲线

将血清白蛋白水平按中位数划为二分类变量,应用 Kaplan-Meier 法对随访的 CHF 组患者绘制风险函数曲线,并采用 Log Rank 法进行检验,提示随血清白蛋白水平的降低,心血管疾病死亡或心衰再住院等不良预后的概率增加($\chi^2 = 6.004$, $P = 0.014$;图 1)。

表 1. CHF 组与非 CHF 组基线情况比较

Table 1. baseline comparison between chronic heart failure group and non chronic heart failure group

变量	非 CHF 组 (n=429)	CHF 组 (n=391)	t 值或 χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.72 ± 13.18	67.10 ± 12.62	-8.162	<0.001
女性	45.8%	50.6%	1.921	0.166
糖尿病史	20.0%	24.8%	2.580	0.108
吸烟史	33.6%	35.6%	1.585	0.453
总蛋白(g/L)	68.84 ± 6.46	64.92 ± 6.62	8.566	<0.001
白蛋白(g/L)	41.46 ± 3.59	37.49 ± 4.60	13.819	<0.001
总胆红素(μmol/L)	12.34 ± 6.04	16.97 ± 13.16	-6.564	<0.001
直接胆红素(μmol/L)	3.98 ± 2.81	7.79 ± 16.23	-4.660	<0.001
血红蛋白(g/L)	138.14 ± 16.24	129.22 ± 18.91	7.022	<0.001
肌酐(μmol/L)	82.13 ± 21.52	96.86 ± 37.86	-6.765	<0.001
尿酸(mmol/L)	294.24 ± 95.63	372.10 ± 140.87	-7.733	<0.001
血钠(mmol/L)	141.07 ± 3.18	140.20 ± 4.68	3.013	0.003
LVEF	0.62 ± 0.06	0.47 ± 0.14	18.378	<0.001
BNP (ng/L)	129.51 ± 154.81	1265.60 ± 1217.46	-9.563	<0.001

表 2. Logistic 回归分析各因素对 CHF 发生的 OR 值

Table 2. Logistic regression analysis of the OR for each factor of chronic heart failure

变 量	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄(岁)	1.045 (1.033 ~ 1.057)	<0.001	1.053 (1.000 ~ 1.109)	0.051
总蛋白(g/L)	0.907 (0.886 ~ 0.929)	<0.001	1.013 (0.890 ~ 1.152)	0.850
白蛋白(g/L)	0.780 (0.747 ~ 0.815)	<0.001	0.859 (0.789 ~ 0.935)	0.039
总胆红素(μmol/L)	1.063 (1.042 ~ 1.084)	<0.001	1.128 (0.932 ~ 1.366)	0.215
直接胆红(μmol/L)	1.220 (1.153 ~ 1.292)	<0.001	0.705 (0.467 ~ 1.064)	0.096
血红蛋白(g/L)	0.971 (0.963 ~ 0.980)	<0.001	1.017 (0.976 ~ 1.059)	0.420
肌酐(μmol/L)	1.019 (1.013 ~ 1.026)	<0.001	0.996 (0.974 ~ 1.017)	0.687
尿酸(mmol/L)	1.006 (1.004 ~ 1.008)	<0.001	1.003 (0.998 ~ 1.008)	0.247
血钠(mmol/L)	0.945 (0.910 ~ 0.981)	0.003	1.033 (0.888 ~ 1.201)	0.675
LVEF	0.000 (0.000 ~ 0.000)	<0.001	0.024 (0.000 ~ 10.836)	0.232
BNP (ng/L)	1.005 (1.004 ~ 1.007)	<0.001	1.008 (1.004 ~ 1.012)	<0.001

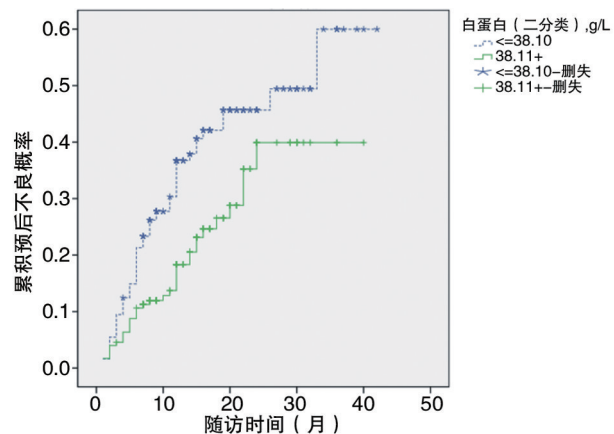


图 1. CHF 组患者风险函数曲线

Figure 1. Risk function curve of CHF group

2.4 Cox 风险比例模型分析影响 CHF 预后的因素

将年龄、性别、总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、血红蛋白、肌酐、尿酸、血钠、LVEF、BNP、NYHA 心功能分级及是否应用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、β 受体阻滞剂、他汀类降脂药等潜在影响因素纳入 Cox 风险比例模型进行单因素分析(表 3),将 $P < 0.15$ 的变量,包括年龄、性别、总蛋白、白蛋白、NYHA 心功能分级,纳入多因素分析,血清白蛋白水平与 NYHA 心功能分级呈负相关($r = -0.130, P = 0.013$),考虑二者之间的相关性,在多因素分析中列出了校正 NYHA 心功能分级前后的结果(表 4)。

不论是在单因素 [HR = 0.941 (0.903 ~ 0.981), $P = 0.004$] 还是多因素 [HR = 0.945 (0.894 ~ 1.000), $P = 0.049$] 分析中, 均提示血清白蛋白浓度下降可以增加 CHF 不良预后(心血管疾病死亡或心衰再住院)的风险。但在多因素分析中, 校正 NYHA 心功能分级后, 血清白蛋白水平对预后的意义不显著, 提示血清白蛋白水平对预后的影响可能与 NYHA 心功能分级有关。

表 3. Cox 风险比例模型单因素分析 CHF 患者不良预后的 HR 值

Table 3. HR for single factor analysis of CHF group patients with poor prognostic in Cox proportional hazard model

变 量	单因素分析	
	HR (95% CI)	<i>P</i>
年龄(岁)	1.013(0.996 ~ 1.029)	0.133
女性	1.409(0.947 ~ 2.095)	0.090
总蛋白(g/L)	0.971(0.941 ~ 1.002)	0.066
白蛋白(g/L)	0.941(0.903 ~ 0.981)	0.004
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	1.003(0.989 ~ 1.016)	0.713
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	1.001(0.992 ~ 1.010)	0.853
血红蛋白(g/L)	0.995(0.984 ~ 1.006)	0.361
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	0.998(0.991 ~ 1.004)	0.464
尿酸(mmL/L)	1.000(0.998 ~ 1.001)	0.623
血钠(mmL/L)	0.981(0.938 ~ 1.025)	0.392
LVEF	0.557(0.107 ~ 2.897)	0.486
BNP(ng/L)	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.567
NYHA 心功能分级	1.531(1.162 ~ 2.019)	0.003
应用 ACEI	0.766(0.485 ~ 1.209)	0.252
应用 β 受体阻滞剂	0.804(0.489 ~ 1.323)	0.391
应用他汀类降脂药	0.777(0.512 ~ 1.177)	0.234

3 讨 论

血清白蛋白是肝细胞产生的 650 kDa 蛋白质, 主要生理功能是维持血浆胶体渗透压和转运血液

中各种物质, 常作为营养状况、肝功能状况及疾病预后的指标; 白蛋白合成及分解代谢速度、分布、外源性丢失等因素影响血清白蛋白水平。

本文观察到, CHF 组血清白蛋白水平明显低于非 CHF 组 ($P < 0.001$), 在单因素及多因素 Logistic 回归中均提示低白蛋白水平为 CHF 发生的危险因素。CHF 患者出现低蛋白血症可能与下列因素有关: CHF 发生后, 由于长期静脉压力升高, 肝静脉回流受阻, 往往合并淤血性肝硬化; 加之心排量减少, 造成缺血性肝损害, 进而导致肝脏结构及功能的变化, 使肝脏合成蛋白功能下降^[3]; CHF 能导致肠道低灌注和肠壁水肿, 引起肠道吸收功能障碍, 导致营养不良的发生, 血清蛋白合成原料不足, 进一步加重了低蛋白血症的发生^[4]; 心衰过程中可能出现血液稀释^[5], 导致低蛋白血症; 心力衰竭患者的能量消耗增加, 即使是休息状态能量消耗也增加, 可能导致能量和蛋白质的负平衡^[6]。

有研究指出, 低蛋白血症为收缩性心力衰竭患者死亡的独立危险因素^[7]。Arques 等^[8]指出血清白蛋白浓度是老年急性心力衰竭患者住院死亡率一个强有力的预测因子, 血清白蛋白浓度 $< 3 \text{ g/dL}$ 在住院死亡率预测时有 94% 的敏感性和 68% 的特异性。本文对 CHF 组患者进行随访, 应用前瞻性研究方法研究 CHF 不良预后(心血管疾病死亡或心衰再住院)的危险因素, 多因素 Cox 风险比例模型分析结果提示, 血清白蛋白水平下降可以增加 CHF 不良预后的风险 [HR = 0.945 (0.894 ~ 1.000), $P = 0.049$]。在校正了 NYHA 心功能分级之后进行多因素分析, 血清白蛋白水平对不良预后无统计学意义, 考虑与血清白蛋白水平与 NYHA 心功能分级之间具有相关性 ($r = -0.130$, $P = 0.013$) 有关。将血清白蛋白水平按中位数划为二分类变量, Kaplan-Meier 风险函数曲线 ($\chi^2 = 6.004$, $P = 0.014$) 提示随血清白蛋白水平的降低, 心血管疾病死亡或心衰再

表 4. Cox 风险比例模型多因素分析 CHF 患者不良预后的 HR 值

Table 4. HR of CHF patients with poor prognostic in the multivariate Cox proportional hazard model analysis

变 量	多因素分析		多因素分析*	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR(95% CI)	<i>P</i>
年龄(岁)	1.008(0.992 ~ 1.025)	0.326	1.012(0.996 ~ 1.029)	0.148
女性	1.416(0.943 ~ 2.126)	0.094	1.443(0.962 ~ 2.163)	0.076
总蛋白(g/L)	0.993(0.953 ~ 1.035)	0.744	0.993(0.953 ~ 1.034)	0.721
白蛋白(g/L)	0.945(0.894 ~ 1.000)	0.049	0.956(0.902 ~ 1.012)	0.123
NYHA 心功能分级	-	-	1.537(1.155 ~ 2.045)	0.003

注: * 为校正了 NYHA 心功能分级进行多因素分析。

住院等不良预后的概率增加。我们推测低蛋白血症与 CHF 是相互促进恶化的病理生理过程,低血清白蛋白水平导致不良预后的原因可能为:血清白蛋白的降低和血浆胶体渗透压的下降可能促进了肺水肿的发生,从而促进了心功能的恶化^[9];低白蛋白水平与炎症介质相关,提示心力衰竭不良预后的发生^[10];营养不良、慢性消耗是心力衰竭不良预后有力的危险因素^[11]。

综上所述,CHF 组的血清白蛋白水平明显低于非 CHF 组,血清白蛋白水平下降是 CHF 发生的独立危险因素,是 CHF 不良预后的危险因素。由于随访时间较短,本研究结果存在一定的局限性,我们将进一步随访,以得到更多的结果。CHF 是多因素共同作用的复杂临床综合征,低白蛋白血症发生发展的病理生理机制有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Serum albumin concentration and heart failure risk: the health, aging, and body composition study[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2): 279-285.
- [2] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European society of cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22 (17): 1 527-560.
- [3] Wanless IR, Lin JJ, Butany J. Role of thrombosis in the

pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis)[J]. *Hepatology*, 1995, 21(5): 1 232-237.

- [4] Krack A, Sharma R, Figulla HR, et al. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(22): 2 368-374.
- [5] Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure[J]. *Circulation*, 2003, 107: 226-229.
- [6] Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1 218-223.
- [7] Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(5): 883-889.
- [8] Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Usefulness of serum albumin concentration for in-hospital risk stratification in frail, elderly patients with acute heart failure. Insights from a prospective, monocenter study[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125(2): 265-267.
- [9] Arquès S, Ambrosi P, Gélisse R, et al. Hypoalbuminemia in elderly patients with acute diastolic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(4): 712-716.
- [10] Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan[J]. *Circulation*, 2005, 112: 1 428-434.
- [11] Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure [J]. *Lancet*, 1997, 349: 1 050.

(此文编辑 许雪梅)