

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-08-0812-05

老年心力衰竭患者住院期血清白蛋白水平与长期预后的关系

任晓红, 金丽, 李玉荣, 方慧娟, 崔东勤, 曲巍

(沈阳市第四人民医院干诊科, 辽宁省沈阳市 110031)

[关键词] 血清白蛋白; 老年患者; 心力衰竭; 长期预后

[摘要] 目的 探讨血清白蛋白对老年心力衰竭患者长期预后的影响,同时分析此类患者发生低白蛋白的相关危险因素。方法 连续入选 1048 例老年心力衰竭患者,按住院期间血清白蛋白水平分为两组:白蛋白正常组(血清白蛋白 ≥ 35 g/L)、低白蛋白组(血清白蛋白 < 35 g/L)。通过二元 Logistic 回归分析与低白蛋白相关的危险因素;以全因死亡为主要终点,通过多因素 COX 回归评价血清白蛋白对老年心力衰竭患者长期预后的影响。结果 与白蛋白正常组相比,低白蛋白组年龄更大,男性比例、NYHA 心功能分级、直接胆红素、肌酐、脑钠肽、C 反应蛋白更高,血红蛋白、总胆固醇、血钠更低。二元 Logistic 回归分析发现,高 NYHA 心功能分级、高龄、高脑钠肽、低血钠、低总胆固醇、低血红蛋白是老年心力衰竭患者发生低白蛋白的独立危险因素。1048 例入选患者平均随访 20 ± 18 个月,随访期间,整体死亡 306 人,病死率为 29.2%,低白蛋白组死亡 116 人,病死率为 37.7%;白蛋白正常组死亡 190 人,病死率为 25.7%。当白蛋白作为连续性变量进入 COX 回归分析模型时,多因素分析显示,白蛋白每下降 1 g/L,老年心力衰竭患者长期死亡风险就增加 3.8% (HR=1.038, 95%CI 为 1.007~1.070, $P=0.015$)。当白蛋白作为分类变量进入 COX 回归分析模型时,多因素分析显示,低白蛋白老年心力衰竭患者长期死亡风险要比白蛋白正常者增高 0.296 倍 (HR=1.296, 95%CI 为 1.019~1.648, $P=0.035$)。结论 血清白蛋白是老年心力衰竭患者长期预后不佳的独立危险因素,多种临床因素与低白蛋白发生显著相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Albumin Level and Long-term Prognosis in Elderly Patients with Heart Failure

REN Xiao-Hong, JIN Li, LI Yu-Rong, FANG Hui-Juan, CUI Dong-Qin, and QU Wei

(Department of Cadre, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang, Liaoning 110031, China)

[KEY WORDS] Serum Albumin; Elderly Patients; Heart Failure; Long-term Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum albumin level and long-term prognosis in elderly patients with heart failure and analyze the risk factors of hypoalbuminemia in patients with heart failure. **Methods** 1048 consecutive elderly patients with heart failure were enrolled, and divided into two groups according to serum albumin concentration: hypoalbuminemia group (serum albumin < 35 g/L) and normoalbuminemia group (serum albumin ≥ 35 g/L). Risk factors associated with hypoalbuminemia were analyzed by binary Logistic regression analysis. The primary end point was all cause long-term mortality. COX proportional-hazards regression modeling was used to evaluate the prognostic value of serum albumin for long-term mortality in elderly patients with heart failure. **Results** Hypoalbuminemia group had higher age, rate of male, NYHA status, direct bilirubin, creatinine, brain natriuretic peptide and C-reactive protein, lower hemoglobin, total cholesterol and serum sodium on admission. Binary Logistic regression analysis revealed that higher NYHA class, higher age, higher brain natriuretic peptide, lower serum sodium, lower total cholesterol and lower hemoglobin were independent risk factors for hypoalbuminemia. The mean follow-up was 20 ± 18 months in 1048 patients. During the follow-up period, 306 patients died, and the mortality was 29.2%. 116 patients died in hypoalbuminemia group, the mortality was 37.7%. 190 patients died in normoalbuminemia group, the mortality was 25.7%. The multivariate COX regression analysis indicated that when albumin decreased by every 1g/L, the risk of long-term death in elderly patients with heart failure increased 3.8% (HR was 1.038, 95%CI was 1.007~1.070, $P=0.015$), hypoalbuminemia group

[收稿日期] 2015-11-09

[修回日期] 2016-01-18

[作者简介] 任晓红, 硕士, 主治医师, 研究方向为心力衰竭、冠心病, E-mail 为 cmurenxiaohong@163.com。金丽, 硕士, 主任医师, 研究方向为老年病, E-mail 为 jinli@163.com。李玉荣, 硕士, 主任医师, 研究方向为老年病, E-mail 为 liyurong@163.com。

was associated with a 0.296-fold greater risk of long-term death than normoalbuminemia group (HR was 1.296, 95%CI was 1.019~1.648, $P=0.035$). **Conclusions** Serum albumin was an independent risk factor for long-term mortality in elderly patients with heart failure. Multifactors were significantly associated with hypoalbuminemia.

心力衰竭(简称心衰)已经成为老年人群住院的主要病因^[1],由此带来的卫生经济负担也愈发沉重。我国目前已经进入老年化社会,积极研究和诊治老年心衰已经成为当务之急。低白蛋白在心衰患者中的患病率并不低^[2]。既往研究已经证实,低白蛋白是心衰患者院内死亡及长期预后不良的独立危险因素^[2-6]。但是,既往对老年心衰的研究较少^[4-6]。本研究通过分析老年住院心衰患者的临床特点、药物治疗及长期预后等情况,以探讨此类患者发生低白蛋白的危险因素及其与长期预后的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法,连续入选 2007 年 1 月至 2013 年 12 月就诊于我院干诊科的年龄 ≥ 60 岁且符合心衰诊断标准^[7]的老年患者 1048 例,年龄 75 ± 8 岁。排除标准:①非心衰主因入院者;②院内死亡者;③肾病综合征者,或入院时已处于肾功能衰竭期(肌酐 $\geq 443 \mu\text{mol/L}$)或正规律透析者;④慢性肝病、药物引发的肝功能损伤者;⑤急性冠状动脉综合征、急性心肌炎者;⑥合并严重的需外科手术治疗的瓣膜病者;⑦合并妊娠、毒血症、恶性肿瘤、结缔组织病、心脏淀粉样变者。

1.2 方法

收集符合入选标准患者的临床资料,包括既往疾病史、基础心脑血管病史、危险因素、体格检查、实验室指标、心脏超声检查、用药情况等。其中实验室指标均为入院当日或次日清晨空腹外周静脉血检测的结果,心脏超声数据来自入院 3 日内首次测定的超声心动图。根据患者入院血清白蛋白水平分为两组:白蛋白正常组(血清白蛋白 $\geq 35 \text{ g/L}$)和低白蛋白组(血清白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$)。以患者出院为研究起点,出院后进行电话、门诊或住院随访,终点事件为全因死亡,存活患者随访终点截止至 2014 年 1 月 1 日。

高血压定义为收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ (至少测量 2 次),或正在进行降压治疗。2 型糖尿病定义为有糖尿病症状,且随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$,或空腹血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$,或口服

糖耐量试验的餐后 2 h 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (至少测量 2 次),或正在进行降糖治疗。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布计量资料以中位数表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以是否低白蛋白为因变量,表 1 中所列变量为协变量,构建 Logistic 回归模型,采用向前条件法寻找与低白蛋白相关的独立危险因素。以随访时间为时间变量,是否全因死亡为状态变量,采用单因素、多因素 COX 生存回归分析法评估血清白蛋白对老年住院心衰患者长期预后的影响;COX 生存回归分析均采用进入法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

1048 例入选患者中有 308 例低白蛋白患者,占 29.4%。与白蛋白正常组相比,低白蛋白组年龄更大,男性比例、NYHA 心功能分级、直接胆红素、肌酐、脑钠肽、C 反应蛋白更高,血红蛋白、总胆固醇、血钠更低,其余指标差异无统计学意义(表 1)。

2.2 老年心衰患者低白蛋白影响因素的二元 Logistic 回归分析

以是否存在低白蛋白为因变量(白蛋白正常=0,低白蛋白=1),以年龄、性别(男=0,女=1)、缺血性心脏病、糖尿病、高血压、扩张型心肌病、瓣膜病、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 β 受体阻滞剂(赋值均为是=1,否=0)、NYHA 心功能分级、入院时体征及生物化学指标(赋值均为连续变量)为自变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,高 NYHA 心功能分级、高龄、高脑钠肽、低血钠、低总胆固醇、低血红蛋白是老年心衰患者发生低白蛋白的独立危险因素(表 2)。

2.3 低白蛋白对老年心衰患者长期预后的影响

1048 例入选患者平均随访 20 ± 18 个月,随访期间,整体死亡 306 人,病死率为 29.2%,低白蛋白组死亡 116 人,病死率为 37.7%;白蛋白正常组死亡

190人,病死率为25.7%。两组病死率存在显著性差异($P < 0.001$)。当白蛋白作为连续性变量进入COX回归分析模型时,无论是单因素分析,还是多因素分析,白蛋白的降低均与长期死亡风险增加显著相关;校正了相关临床因素后的多因素分析显示,白蛋白每下降1 g/L,老年心衰患者长期死亡风险就增加3.8%。当白蛋白作为分类变量进入COX回归分析模型时,无论是单因素分析,还是多因素分析,低白蛋白也均与长期死亡风险增加显著相关;校正了相关临床因素后的多因素分析显示,低白蛋白老年心衰患者长期死亡风险要比白蛋白正常者增高0.296倍(表3)。

表1. 两组患者临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics in the two groups

项目	白蛋白正常组 (n=740)	低白蛋白组 (n=308)	P值
年龄(岁)	75±8	77±8	<0.001
男性(例)	326(44%)	157(51%)	0.041
NYHA 心功能分级(例)			<0.001
II级	175(23%)	31(10%)	
III级	348(47%)	151(48%)	
IV级	216(29%)	126(40%)	
病因及危险因素(例)			
缺血性心脏病	207(28%)	96(31%)	0.299
糖尿病	192(25%)	71(23%)	0.325
高血压	467(63%)	189(61%)	0.595
扩张型心肌病	34(5%)	13(4%)	0.790
瓣膜病	61(8%)	24(8%)	0.808
入院收缩压(mmHg)	139±25	141±28	0.271
入院心率(次/分)	87±23	90±21	0.125
血红蛋白(g/L)	121±21	112±26	<0.001
谷丙转氨酶(U/L)	19(12,32)	18(11,33)	0.385
谷草转氨酶(U/L)	24(18,37)	25(18,40)	0.774
直接胆红素(μmol/L)	5(3,8)	6(3,9)	0.038
间接胆红素(μmol/L)	8(6,12)	7(4,11)	0.419
碱性磷酸酶(U/L)	74(50,97)	76(43,104)	0.149
谷氨酰转肽酶(U/L)	40(21,76)	46(22,84)	0.237
肌酐(μmol/L)	97±56	114±76	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.21±1.19	3.72±1.13	<0.001
血钠(mmol/L)	139±4	138±5	0.011
脑钠肽(ng/L)	761(287,1667)	1300(609,2484)	<0.001
C反应蛋白(mg/L)	11(5,50)	20(10,64)	0.023
左心室射血分数	49%±13%	48%±13%	0.080
院内用药(例)			
ACEI	518(70%)	215(70%)	0.964
β受体阻滞剂	407(55%)	170(55%)	0.918

表2. 老年心衰患者低白蛋白影响因素的二元 Logistic 回归分析

Table 2. Results of risk factors of hypoalbuminemia from binary Logistic regression analysis

项目	β值	Wald χ ²	P值	OR值	95%CI	
					下限	上限
NYHA 心功能分级	0.081	15.279	<0.001	1.085	1.041	1.130
年龄	0.029	9.366	0.002	1.030	1.011	1.049
脑钠肽	0.000	29.468	<0.001	1.000	1.000	1.000
血钠	-0.035	4.555	0.033	0.966	0.935	0.997
总胆固醇	-0.347	24.471	<0.001	0.706	0.616	0.811
血红蛋白	-0.011	11.978	0.001	0.989	0.983	0.995

表3. 血清白蛋白对老年心衰患者院内死亡的COX分析

Table 3. Effects of serum albumin on long-term prognosis in elderly patients with heart failure by COX analysis

项目	β值	Wald χ ²	P值	HR值	95%CI	
					下限	上限
单因素分析						
白蛋白为连续变量 (每降低1 g/L)	0.080	33.085	<0.001	1.083	1.054	1.113
白蛋白为分类变量 (≥35 g/L 比 <35 g/L)	0.504	18.261	<0.001	1.655	1.314	2.086
模型1 ^a 多因素分析						
白蛋白为连续变量 (每降低1 g/L)	0.074	27.509	<0.001	1.007	1.048	1.108
白蛋白为分类变量 (≥35 g/L 比 <35 g/L)	0.413	12.044	0.001	1.512	1.197	1.910
模型2 ^b 多因素分析						
白蛋白为连续变量 (每降低1 g/L)	0.038	5.967	0.015	1.038	1.007	1.070
白蛋白为分类变量 (≥35 g/L 比 <35 g/L)	0.259	4.469	0.035	1.296	1.019	1.648

a:模型1多因素包括血清白蛋白、性别及年龄;b:模型2多因素包括模型1、表1中所列其他所有临床变量。

3 讨论

心衰患者低白蛋白的患病率并不低,既往研究发现约占心衰患者的三分之一^[2]。本研究中,1048例入选患者中有308例低白蛋白患者,占29.4%。本研究不仅探讨了老年心衰患者低白蛋白的患病率,还通过二元 Logistic 回归分析了此类患者发生低

白蛋白的独立危险因素,并应用多因素 COX 回归发现,白蛋白是老年心衰患者长期死亡风险增高的独立危险因素。

肝脏合成减少、血管渗透性增加、降解增加、肾脏及肠道丢失是低白蛋白发生的主要原因。对于心衰合并低白蛋白的患者来说,营养不良可能是最常见的诱因^[8]。心衰患者往往会出现食欲下降,并进行饮食限制,这些都大大增加了发生营养不良的可能。除此之外,炎症也可能对低白蛋白的发生有独立的影响^[9],现已有证据发现,肿瘤坏死因子参与介导了消耗综合征^[10]。轻度的低白蛋白也可能是心衰患者水钠潴留后血容量稀释所致^[11]。对于右心衰及三尖瓣严重返流的患者,肝脏淤血会损伤肝功能,进而引起白蛋白合成减少^[12]。既往研究也发现,对于双心室衰竭的患者,其白蛋白可以经肠道途径流失^[13]。本研究也发现,低白蛋白组的临床特点与白蛋白正常组存在显著的差异;二元 Logistic 回归分析发现,高 NYHA 心功能分级、高龄、高脑钠肽、低血钠、低总胆固醇、低血红蛋白是老年心衰患者发生低白蛋白的独立危险因素。这些指标中,既包括淤血水钠潴留指标(NYHA 心功能分级、脑钠肽、血钠),也包括营养指标(血红蛋白、总胆固醇),同时也发现,年龄也与低白蛋白的发生显著相关。

既往来自阜外医院的临床研究入选了 385 名住院心衰患者,平均随访了 25 ± 7 个月,47.01% 的入选患者发生心脏事件,其中病死率为 17.9%,再入院率为 29.1%,在校正了相关临床因素后,COX 生存分析发现,低白蛋白患者发生心脏事件的风险更高^[3]。本研究的整体病死率达到了 29.2%,远高于国内这项研究,这主要与入选人群不同有关。本研究入选者只有老年患者,而既往研究发现,老年心衰患者的预后要比中青年差^[14-15]。此外本研究也发现,无论是单因素分析,还是多因素分析,无论是作为连续性变量进入 COX 回归分析模型,还是作为分类变量进入 COX 回归分析模型,血清白蛋白均可预测老年心衰患者的长期预后:当白蛋白作为连续性变量进入 COX 回归分析模型时,校正了所有临床因素后的多因素分析显示,白蛋白每下降 1 g/L,老年心衰患者长期死亡风险就增加 3.8% (HR = 1.038, 95%CI 为 1.007 ~ 1.070, $P = 0.015$);当白蛋白作为分类变量进入 COX 回归分析模型时,校正了所有临床因素后的多因素分析显示,低白蛋白老年心衰患者长期死亡风险要比白蛋白正常者增高 0.296 倍 (HR = 1.296, 95%CI 为 1.019 ~ 1.648, $P = 0.035$)。

低白蛋白影响心衰患者预后的机制目前认为

主要包括两个方面:①血清白蛋白仅仅是一个综合性反应性指标,低白蛋白出现只意味着该心衰患者已经存在严重的炎症反应^[9]、血容量扩张^[11]、肾功能恶化^[8]、营养不良^[8]及肝功能损伤^[12]等临床状态,而这类患者恰恰是高危患者,本身就预后极差;②血清白蛋白本身对心衰患者的预后存在影响,当低白蛋白发生时,胶体渗透压会降低,从而加重肺淤血^[16],而淤血加重与心衰患者的不良预后显著相关^[17];同时,白蛋白也广泛参与到人体抗氧化、损伤修复等过程中^[18-19],当心衰患者罹患低白蛋白时,这些保护性作用就会大大减弱,出现癌症、肺部疾病等合并症的危险性增大,从而增加低白蛋白心衰患者的病死率。

本研究也存在以下局限:对肝细胞功能的评价仍不完善,研究中未包括影响肝功能的药物,包括肝毒性药物及改善肝功能的药物;单中心研究;未监测血清白蛋白在住院期间的变化;研究中未能包括营养状态(如体质指数等)等对白蛋白有影响的指标。总之,本研究发现,低白蛋白是老年住院心力衰竭患者长期预后不佳的独立危险因素,多种临床因素与低白蛋白发生显著相关。

[参考文献]

- [1] Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population[J]. JAMA, 2004, 292 (3): 344-350.
- [2] Bonilla-Palomas JL, Gúmez-López AL, Moreno-Conde M, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term mortality [J]. J Card Fail, 2014, 20 (5): 350-358.
- [3] Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13 (11): 1 161-171.
- [4] Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume[J]. Eur Heart J, 2008, 29 (19): 2 343-350.
- [5] Zamora E, Lupón J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockcroft-gault formulas [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59 (19): 1 709-715.
- [6] Herzer K, Kneiseler G, Bechmann LP, et al. Onset of heart failure determines the hepatic cell death pattern [J]. Ann Hepatol, 2011, 10 (2): 174-179.

- [7] Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure[J]. *J Card Fail*, 2011, 17 (6): 451-458.
- [8] Eising GP, Niemeyer M, Günther T, et al. Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20 (2): 282-289.
- [9] Gheorghide M, Shin DD, Thomas TO, et al. Congestion is an important diagnostic and therapeutic target in heart failure[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2006, 7 (Suppl 1): S 12-24.
- [10] Su W, An T, Zhou Q, et al. Serum albumin is a useful prognostic indicator and adds important information to NT-proBNP in a Chinese cohort of heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45 (7-8): 561-565.
- [11] Arques S, Roux E, Stolidi P, et al. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104 (10): 502-508.
- [12] Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. A simple risk score to predict in-hospital death of elderly patients with acute decompensated heart failure-hypoalbuminemia as an additional prognostic factor[J]. *Circ J*, 2009, 73 (12): 2 276-281.
- [13] 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.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 98-122.
- [15] Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39 (4 Suppl 2): S 143-146.
- [16] Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339 (1): 31-35.
- [17] Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (18): 1 397-402.
- [18] Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25 (18): 1 614-619.
- [19] Zoellner H, Höfler M, Beckmann R, et al. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells[J]. *J Cell Sci*, 1996, 109 (Pt 10): 2 571-580.

(此文编辑 文玉珊)