

血清白蛋白对射血分数保留型及中间型心力衰竭患者易损期预后的影响

崔文佳, 王传合, 张琳, 李志超, 孙志军

(中国医科大学附属盛京医院第二心血管内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 心力衰竭; 血清白蛋白; 射血分数; 易损期

[摘要] **目的** 研究血清白蛋白对射血分数(EF)保留型及中间型心力衰竭(HFpEF 和 HFmrEF)患者易损期预后的影响。**方法** 连续选取心力衰竭患者 151 例, 其中射血分数保留型(HFpEF)85 人, 射血分数中间型(HFmrEF)66 人; 选取同期住院非心力衰竭患者 151 例作为对照组。收集患者临床资料并进行随访, 随访终点事件为全因死亡和心力衰竭再入院。比较两组患者基线资料, 并进行单因素 Logistics 回归分析, 确定心力衰竭患者危险因素, 对心力衰竭组患者随访结果作 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 生存分析以评价血清白蛋白对易损期预后的影响。**结果** 心力衰竭组患者血清白蛋白水平显著低于非心力衰竭患者($t=-6.431, P<0.001$), 单因素 Logistic 回归分析结果 OR 值为 0.162(95% CI 0.098~0.268, $P<0.001$), 提示血清白蛋白是 HFpEF 和 HFmrEF 患者的保护因素。Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 生存分析显示, 血清白蛋白与 HFpEF 和 HFmrEF 患者易损期的预后有关, 其中单因素 COX 分析 HR=0.351, 95% CI(0.188~0.655), $P=0.001$, 多因素 COX 分析 HR=0.439, 95% CI(0.225~0.858), $P=0.016$, 均有统计学意义, 低白蛋白组和高白蛋白组生存曲线的差异有统计学意义(log-rank 检验, $\chi^2=11.881, P=0.001$)。**结论** 血清白蛋白可能是 HFpEF 和 HFmrEF 患者的保护因素, 血清白蛋白越低, 易损期的预后越差。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Influence of serum albumin in vulnerable phase among HFpEF and HFmrEF patients

CUI Wenjia, WANG Chuanhe, ZHANG Lin, LI Zhichao, SUN Zhijun

(Second Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] heart failure; serum albumin; ejection fraction; vulnerable phase

[ABSTRACT] **Aim** To study the Influence of albumin in vulnerable phase among ejection fraction retention heart failure and ejection fraction intermediate heart failure (HFpEF and HFmrEF) patients. **Methods** Continuously selected 151 patients which diagnosed in heart failure in China Medical University (including 85 HFpEF patients and 66 HFmrEF patients). 151 patients with non-heart failure were enrolled in the same period. The patient's clinical data were collected and followed up. Clinical outcomes were defined as all cause mortality and rehospitalization due to worsening HF. Compared baseline data between the two groups, and used univariate logistic regression analysis to determine risk factors for patients with heart failure. Evaluated influence of albumin in vulnerable phase through Cox regression analysis and Kaplan-Meier survival analysis. **Results** The albumin of HFpEF and HFmrEF patients was obviously higher than non-heart failure patients($t=-6.431, P<0.001$). Logistic regression analysis OR 0.162(95% CI 0.098~0.268, $P<0.001$). Albumin may be the protective factor of HFpEF and HFmrEF. Cox regression analysis and Kaplan-Meier survival analysis showed that serum albumin was associated with vulnerable phase prognosis in patients with HFpEF and HFmrEF. Univariate COX analysis (HR=0.351, 95% CI 0.188~0.655, $P=0.001$) and multivariate COX analysis (HR=0.439, 95% CI 0.225~0.858, $P=0.016$) were significant. Kaplan-Meier analysis between higher albumin group and lower albumin group (log-rank; $\chi^2=11.881, P=0.001$) also showed significant difference. **Conclusions** Serum albumin may be a risk factor for patients with HFpEF and HFmrEF. The lower the serum albumin, the worse the prognosis of the vulnerable period.

[收稿日期] 2018-11-06

[修回日期] 2019-01-20

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目(201800694)

[作者简介] 崔文佳, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 306238598@qq.com。通信作者孙志军, 博士, 主任医师, 研究方向为心力衰竭, E-mail 为 sunzj@sj-hospital.org。

心力衰竭是多种原因导致的心脏结构或功能异常引起的一组复杂的临床综合征,发病率及死亡率均高。根据左心室射血分数(ejection fraction, EF)水平可将心力衰竭分为射血分数减低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和射血分数中间型的心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)。与射血分数减低的心力衰竭相比,射血分数中间型的心力衰竭和射血分数保留型的心力衰竭治疗方法类似、死亡率相近,且临床研究相对较少^[1]。Greene 等^[2]在 2015 年提出了心力衰竭易损期这一概念,包括出院后 2~3 个月,在这个期间的死亡及再住院率均较高。已有大量研究证实低血清白蛋白的心力衰竭患者有着较差的长期预后^[3-7],但对单独评价射血分数保留型心力衰竭及射血分数中间型心力衰竭患者易损期预后的研究较少。本文就血清白蛋白水平对射血分数保留型及中间型心力衰竭患者易损期预后的影响进行探讨。

1 资料和方法

1.1 病例选择和分组

采用前瞻性队列研究方法,连续选取本院 2017 年 5 月至 2018 年 5 月住院的患者。心力衰竭组入选标准:(1)有心力衰竭的症状和/或体征;(2)射血分数 $\geq 40\%$;(3)利钠肽升高;并符合以下至少 1 条:①左心室肥厚和/或左心房扩大,②心脏舒张功能异常。非心力衰竭组:选取同期住院的非心力衰竭患者 151 例。同时两组中具有以下任何一种情况则予以排除:年龄 <18 岁;心脏移植术后、患感染性心内膜炎、心肌炎、患有恶性肿瘤、严重肝脏疾病及规律透析者;有消化道出血等血容量严重不足者,伴有严重外伤或较大外科手术者;入院前 3 周接受过白蛋白输注治疗者。最终心力衰竭组共入选患者 159 人,失访 8 人,共 151 名患者完成随访,其中心脏瓣膜病 14 例(轻-中度反流)(9.3%),扩张性心肌病 28 例(18.5%),冠状动脉粥样硬化性心脏病 89 例(59.0%),高血压病 20 例(13.2%),心力衰竭再入院患者共 43 人,全因死亡患者共 9 人。

同时,以血清白蛋白中位数 37.1 g/L,将心力衰竭组患者分为高白蛋白组和低白蛋白组两组。

1.2 研究方法

收集入选时,研究对象的临床资料包括一般情

况、既往疾病史、体格检查、实验室指标及相关物理检查等。其中实验室指标均为入院次日清晨空腹取外周静脉血检测的结果。本研究中血清白蛋白的测量方法为溴甲酚绿(bromocresol green, BCG)染料结合法测定,射血分数(EF)为入院 3 日内测定的超声心动图结果。以患者出院为研究起点,在出院后 3 个月进行电话、门诊或住院随访,随访终点事件定义为全因死亡和心力衰竭再入院。存活患者随访终点截止至出院后第 90 天。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,将患者的一般资料及以往研究中与心力衰竭相关的因素作为变量,比较心力衰竭组和非心力衰竭组的差异。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验。计数资料以率或构成比表示,显著性检验采用 χ^2 检验。对差异有统计学意义的变量纳入单因素 Logistic 回归进行统计检验,确定心力衰竭患者危险因素,并将相关因素纳入生存分析。对心力衰竭组患者的生存分析采用单因素和多因素 COX 回归分析,应用 Kaplan-Meier 法绘制生存函数曲线,比较采用 Log-rank 检验,以 $P<0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线特征

在心力衰竭组和非心力衰竭组之间,年龄、高血压、心率、尿素氮、肌酐、血清白蛋白、胆固醇、LDL、血红蛋白、BNP、EF、左心室内径、左心房内径的差异有统计学意义($P<0.05$),而性别、吸烟史、糖尿病、甘油三酯、钠离子的差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 单因素 Logistic 回归分析

在心力衰竭组和非心力衰竭组中,对临床资料进行比较,差异有统计学意义的变量以中位数为界点划分为二分类变量,采用 Logistic 回归单变量分析后,年龄、心率、尿素氮、肌酐、BNP、左心室内径、左心房内径的 OR 值均大于 1,是 HFpEF 和 HFmrEF 患者的危险因素;而血清白蛋白、胆固醇、LDL、血红蛋白、EF 的 OR 值均小于 1,是 HFpEF 和 HFmrEF 患者的保护因素。其中血清白蛋白的 OR 值为 0.162(95% CI 0.098~0.268, $P<0.001$),提示血清白蛋白为 HFpEF 和 HFmrEF 患者的保护因素(表 2)。

表 1. 两组患者基线特征

Table 1. Baseline characteristics of two groups

变 量	心力衰竭组(<i>n</i> = 151)	非心力衰竭组(<i>n</i> = 151)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
年龄(岁)	56.15±9.98	69.07±11.82	10.259	<0.001
男性[例(%)]	54(35.76)	56(37.09)	-0.231	0.82
高血压[例(%)]	50(33.11)	60(39.74)	-2.243	0.026
吸烟史[例(%)]	42(27.81)	40(26.49)	-0.349	0.73
糖尿病[例(%)]	46(30.46)	38(25.17)	-1.173	0.24
糖化血红蛋白(mmol/L)	7.66±9.60	6.10±1.30	-1.856	0.065
心率(次/分)	71.79±12.15	84.58±23.68	5.879	<0.001
尿素氮(mmol/L)	5.41±1.33	8.14±3.94	8.067	<0.001
肌酐(μ mol/L)	65.10±14.90	97.90±49.64	7.777	<0.001
血清白蛋白(g/L)	41.22±4.10	37.40±5.95	-6.431	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	2.35±1.64	2.81±13.11	0.425	0.67
胆固醇(mmol/L)	4.61±1.01	3.96±1.14	-5.151	<0.001
LDL(mmol/L)	2.96±0.95	2.41±0.94	-5.072	<0.001
血红蛋白(g/L)	137.62±13.89	130.89±21.24	-3.171	0.002
入院钠离子(mmol/L)	138.28±11.48	140.13±3.89	1.864	0.063
入院 BNP (ng/L)	16.11±9.37	745.187±842.98	10.628	<0.001
射血分数(%)	61.99±4.08	52.32±8.15	-13.021	<0.001
左心室内径(mm)	51.00±11.60	46.76±4.09	-4.256	<0.001
左心房内径(mm)	44.69±9.30	32.85±5.17	-13.66	<0.001

表 2. 两组患者单因素 Logistic 回归分析

Table 2. Univariate logistic analysis of two groups

变量	单因素分析 OR (95% CI)	<i>P</i> 值
年龄	1.116(1.085 ~ 1.147)	<0.001
高血压	1.497(0.949 ~ 2.362)	0.083
心率	3.551(2.207 ~ 5.715)	<0.001
尿素氮	4.3333(2.677 ~ 7.015)	<0.001
肌酐	5.210(3.192 ~ 8.506)	<0.001
血清白蛋白	0.162(0.098 ~ 0.268)	<0.001
胆固醇	0.309(0.192 ~ 0.497)	<0.001
LDL	0.282(0.175 ~ 0.456)	<0.001
血红蛋白	0.527(0.331 ~ 0.840)	0.007
入院 BNP	980(248 ~ 3867)	<0.001
射血分数	0.148(0.090 ~ 0.246)	<0.001
左心室内径	5.21(3.19 ~ 8.51)	<0.001
左心房内径	17.62(9.79 ~ 31.72)	<0.001

2.3 COX 回归分析

将 Logistic 回归有意义的心力衰竭组患者指标年龄、心率、尿素氮、肌酐、血清白蛋白、胆固醇、LDL、血红蛋白、BNP、EF、左心室内径、左心房内径以中位数为界点划分为二分类变量纳入 Cox 风险比例模型进行单因素分析(表 3), 自变量为上述指标

分组, 因变量为易损期生存时间。将单因素分析有意义的指标纳入多因素分析(表 4)。不论是单因素 COX 分析(HR = 0.351, 95% CI 0.188 ~ 0.655, *P* = 0.001)还是多因素 COX 分析(HR = 0.439, 95% CI 0.225 ~ 0.858, *P* = 0.016), 均提示血清白蛋白与 HFpEF 和 HFmrEF 患者易损期预后有关。

表 3. 单因素 COX 分析

Table 3. Univariate COX analysis

变量	HR(95% CI)	<i>P</i> 值
年龄	1.606(0.912 ~ 2.829)	0.101
心率	0.952(0.547 ~ 1.658)	0.862
血清白蛋白	0.351(0.188 ~ 0.655)	0.001
胆固醇	0.656(0.368 ~ 1.171)	0.154
尿素氮	2.062(1.147 ~ 3.704)	0.016
肌酐	1.453(0.829 ~ 2.550)	0.192
血红蛋白	0.420(0.228 ~ 0.771)	0.005
LDL	0.612(0.341 ~ 1.095)	0.098
入院 BNP	1.753(0.986 ~ 3.116)	0.056
射血分数	0.577(0.327 ~ 1.015)	0.057
左心室内径	0.844(0.485 ~ 1.470)	0.549
左心房内径	1.020(0.582 ~ 1.788)	0.944

表 4. 多因素 COX 分析

Table 4. Multivariate COX analysis

变量	HR (95% CI)	P 值
血清白蛋白	0.439 (0.225 ~ 0.858)	0.016
尿素氮	1.727 (0.922 ~ 3.233)	0.088
血红蛋白	0.521 (0.273 ~ 0.995)	0.048

2.4 Kaplan-Meier 生存分析

对低白蛋白组和高白蛋白组,进行 Kaplan-Meier 生存分析绘制生存曲线(图 1)。低白蛋白组和高白蛋白组生存时间分别为 (71.685 ± 3.077) 天和 (80.662 ± 2.726) 天,低白蛋白组的生存率小于高白蛋白组的生存率(log-rank 检验, $\chi^2 = 11.881$, $P = 0.001$)。其中高白蛋白组死亡 0 人,低白蛋白组死亡 9 人(log-rank 检验, $\chi^2 = 9.662$, $P = 0.002$),两组患者的生存曲线差异均有统计学意义。

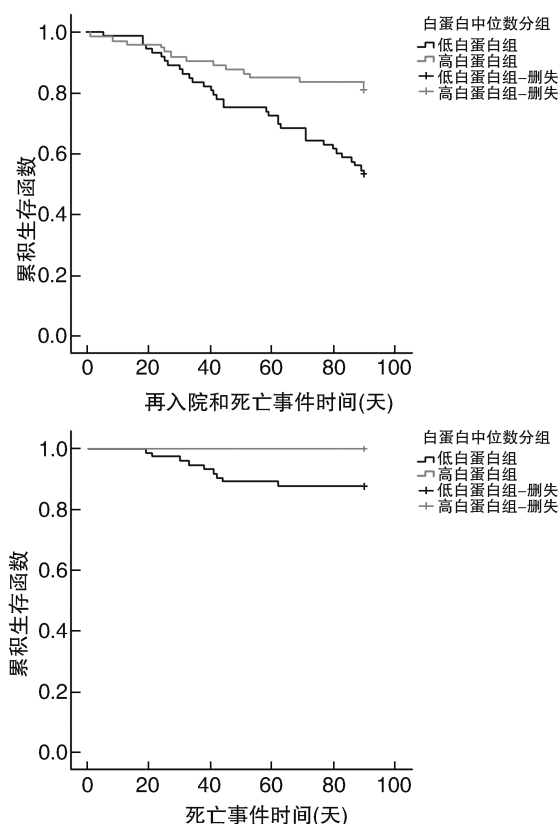


图 1. 低白蛋白组和高白蛋白组心力衰竭患者生存曲线

Figure 1. Survival curve of HFpEF and HFmrEF patients

3 讨论

近年来心力衰竭越来越引起人们的重视,临床上对射血分数减低的心力衰竭的诊断和治疗已经取得了很大的成果,但对射血分数保留型及中间型

心力衰竭的了解还很少^[8]。心力衰竭患者出院后院外管理上存在大量空白。出院后早期,心力衰竭患者的病情非常容易反复,是他们再入院甚至是死亡的高发时期^[9]。CHARM 研究纳入 7 599 例慢性心力衰竭患者,分析后发现出院后第 1 个月内全因死亡风险是非心力衰竭住院患者的 6 倍,而出院后第 1 ~ 3 个月的全因死亡风险为非住院患者的 4 倍多,且随着出院时间延长,风险逐渐减低^[10]。本研究选取心力衰竭患者中射血分数保留和中间型的患者,区别于既往研究,着重于易损期的再入院和死亡事件,评价血清白蛋白对于射血分数保留和中间型心力衰竭患者的短期预后的影响。

人血清白蛋白是一种 65 kDa 的蛋白质,超过总血浆蛋白浓度的 50%。既往研究证实血清白蛋白的减少是由肝脏合成减少,血管通透性增加,降解增加以及肾脏和肠内损失引起的。低蛋白血症可以反应心力衰竭水钠潴留液体过多造成的血液稀释、右心功能不全导致的肝脏功能不全、双心室心力衰竭的患者中蛋白质丢失性肠病以及充血性心力衰竭导致的毛细血管漏出率增加等^[11]。本研究证实,血清白蛋白是射血分数保留和中间型心力衰竭患者的保护因素,OR 值为 0.162 (95% CI 0.098 ~ 0.268, $P < 0.001$),Ancion 等^[12]研究发现入院的血清白蛋白水平是急性心力衰竭院内死亡预测因素,当白蛋白 ≤ 34 g/L 时,特异性为 78.8%,敏感性为 75%,OR = 6.87 (2.99 ~ 15.8), $P < 0.0001$ 。低血清白蛋白可以增加心力衰竭患者院内死亡的风险,这也说明高血清白蛋白可以减少院内死亡发生,与本文的研究结果相近。Horwich 等^[4]的研究选取 1 726 例心力衰竭患者,进行 1 ~ 5 年的随访,结果示随访 1 年和 5 年,低白蛋白组较高白蛋白组的相对危险度分别为 HR 1.8 (95% CI 1.5 ~ 2.3, $P < 0.0001$) 和 HR 1.7 (95% CI 1.4 ~ 2.0, $P < 0.0001$),证明血清白蛋白浓度与心力衰竭的预后有关,血清白蛋白低的患者预后差,长期死亡率高。本研究心力衰竭患者易损期随访所得的结果与上述的研究结果类似,血清白蛋白的浓度可以影响心力衰竭患者出院早期的再入院率与死亡率。低血清白蛋白的心力衰竭患者易损期预后较差,院内血清白蛋白的提升可能会减少心力衰竭患者出院后的不良事件的发生,这也为以后的临床治疗提供了新思路,血清白蛋白的提升,可能会改善射血分数保留型及中间型心力衰竭患者易损期预后,降低出院后短期内死亡和再入院风险。

既往有研究纳入 576 名射血分数保留心力衰竭

患者,随访 1 年后发现同血清白蛋白正常患者相比,低蛋白血症患者生存率低(53% 比 84%, log-rank $\chi^2=53.3$, $P<0.001$),死亡率高(21.8% 比 8.9%, log-rank $\chi^2=19.7$, $P<0.001$)^[2],这与本研究的结果一致。本研究中 Kaplan-Meier 法绘制生存函数曲线也显示,在射血分数保留型及中间型心力衰竭患者中低白蛋白组的生存时间短,死亡率高。本研究同时也具有一定的局限性:本研究属于单中心研究,纳入的研究患者数量较少,缺乏血清白蛋白的动态测量结果,不能评估治疗后血清白蛋白的变化,有待于多中心大规模研究进一步证实。本实验将继续扩大研究患者样本量,完善实验方案,获得更有说服力的统计结果。

综上所述,低血清白蛋白会增加射血分数保留型及中间型心力衰竭的患病风险。血清白蛋白是射血分数保留型及中间型心力衰竭患者易损期全因死亡和心力衰竭再入院的影响因素,血清白蛋白越低,患者的易损期预后越差,死亡率越高。

[参考文献]

- [1] Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (20): 1770-1780.
- [2] Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 220-229.
- [3] Liu M, Chan CP, Yan BP, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14 (1): 39-44.
- [4] Horwich TB, Zadeh KK, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure [J]. *Am J Hypertens*, 2008, 155(5): 883-888.
- [5] Bavishi C, Ather S, Bozkurt B, et al. Prognostic significance of hypoalbuminemia among ambulatory heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2013, 128: A16960.
- [6] 宋娇磊, 于彤彤, 刘双双, 等. 低白蛋白对老年慢性心力衰竭患者长期预后的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(2): 187-192.
- [7] 董玲玲, 宫丹丹, 郑黎强, 等. 血清白蛋白水平对慢性心力衰竭发生及预后的意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(9): 817-821.
- [8] 韩悦媛, 季亢挺. 舒张性心力衰竭的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(23): 4649-4653.
- [9] 李佩雯, 任洁. 心力衰竭易损期患者院外管理的价值 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(4): 7-10.
- [10] MacDonald MR, Petrie MV, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 29(11): 1377-1385.
- [11] Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure [J]. *J Card Fail*, 2011, 17 (6): 451-458.
- [12] Ancion A, Allepaerts S, Oury C, et al. Serum albumin level and hospital mortality in acute non-ischemic heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(2): 138-145.

(此文编辑 朱雯霞)