

急性心力衰竭患者远期死亡的预测因素分析

程宏基¹, 黄裕立², 黄伟俊², 李美君², 童辉煜², 申常造², 陈睿², 谭宽², 胡允兆²

(1. 广州市番禺区何贤纪念医院心内科, 广东省广州市 511400; 2. 南方医科大学顺德医院心内科, 广东省佛山市 528300)

[关键词] 急性心力衰竭; 生存状况; 死亡率; 预测因素; 预后

[摘要] **目的** 探讨急性心力衰竭(AHF)患者远期死亡的预测因素。**方法** 连续入选南方医科大学顺德医院2012年6月—12月因AHF住院的患者512例,根据出院后1年内是否死亡分为存活组($n=323$)和死亡组($n=189$)。记录患者的基线资料。对出院患者进行中位随访时间20.2月的随访,记录全因死亡事件。使用Cox比例风险回归模型分析死亡的危险因素。**结果** 1年内全因死亡率为36.9%。单因素Cox比例风险回归模型分析提示,AHF病史(HR 1.41, 95% CI 1.02~1.95, $P<0.05$)、心率增快(HR 1.01, 95% CI 1.00~1.02, $P<0.05$)、脑钠肽升高(HR 1.78, 95% CI 1.05~3.01, $P<0.05$)、低白蛋白(HR 0.94, 95% CI 0.92~0.97, $P<0.001$)、低血钠(HR 0.97, 95% CI 0.94~1.00, $P<0.05$)是AHF患者远期死亡的独立预测因素。多因素Cox比例风险回归模型分析提示,AHF病史(HR 1.41, 95% CI 1.06~1.88, $P=0.018$)、心率增快(HR 1.01, 95% CI 1.00~1.01, $P=0.024$)、低白蛋白(HR 0.96, 95% CI 0.94~0.99, $P=0.003$)、低血钠(HR 0.97, 95% CI 0.94~0.99, $P=0.010$)是AHF患者远期死亡的危险因素。**结论** AHF病史、心率增快、低白蛋白、低血钠是AHF患者远期死亡的预测因素。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Predictors of long-term mortality in patients with acute heart failure

CHENG Hongji¹, HUANG Yuli², HUANG Weijun², LI Meijun², TONG Huiyu², SHEN Changzao², CHEN Rui², TAN Kuan², HU Yunzhao²

(1. Department of Cardiology, Panyu District He Xian Memorial Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, China; 2. Department of Cardiology, Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528300, China)

[KEY WORDS] acute heart failure; survival condition; mortality; predictive factor; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the predictive factors of long-term death in patients with acute heart failure (AHF). **Methods** From June 2012 to December 2016, 512 consecutive patients with AHF were enrolled in Shunde Hospital of Southern Medical University. The patients were divided into survival group ($n=323$) and death group ($n=189$) according to whether they died within one year after discharge. The baseline data of patients were recorded. Patients were followed-up during the median follow-up of 20.2 months, and all-cause death events were recorded. Cox proportional hazard regression model was used to analyze the risk factors of death. **Results** All-cause mortality within one year was 36.9%. Univariate Cox regression analysis showed that AHF history (HR 1.41, 95% CI 1.02~1.95, $P<0.05$), increased heart rate (HR 1.01, 95% CI 1.00~1.02, $P<0.05$), elevated brain natriuretic peptide (HR 1.78, 95% CI 1.05~3.01, $P<0.05$), low albumin (HR 0.94, 95% CI 0.92~0.97, $P<0.001$), low serum sodium (HR 0.97, 95% CI 0.94~1.00, $P<0.05$) were independent predictors of long-term death in patients with AHF. Multivariate Cox regression analysis showed that AHF history (HR 1.41, 95% CI 1.06~1.88, $P=0.018$), increased heart rate (HR 1.01, 95% CI 1.00~1.01, $P=0.024$), low albumin (HR 0.96, 95% CI 0.94~0.99, $P=0.003$), low serum sodium (HR 0.97, 95% CI 0.94~0.99, $P=0.010$) were risk factors for long-term death in patients with AHF. **Conclusion** AHF history, increased heart rate, low albumin and low serum sodium were predictors of long-term death in patients with AHF.

[收稿日期] 2019-07-14

[修回日期] 2019-09-25

[基金项目] 广东省佛山市自筹经费类科技计划项目(2018AB000783);佛山市科技创新项目(医学科技创新平台)资助(FS0AA-KJ218-1301-0006, FS0AA-KJ218-1301-0010)

[作者简介] 程宏基, 硕士, 医师, 研究方向为冠心病的临床诊疗, E-mail 为 chenghongji@live.cn。通信作者胡允兆, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病的介入治疗研究, E-mail 为 hyz.4406@medmail.com.cn。

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是常见的内科疾病^[1]。AHF 患者长期、频繁住院,预期寿命和生活质量下降,且具有治疗费用高、预后差、发病率高、死亡率高等特点。尽管如此,关于 AHF 流行病学、治疗和预后的数据有限。国内有关 AHF 患者生存状况的研究更少。因此,本研究旨在探讨 AHF 的发病率、临床特征、治疗方式、死亡率和预后指标,以期更优化 AHF 的诊治,以及更好地改善患者预后。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续入选南方医科大学顺德医院 2012 年 6 月—12 月因 AHF 住院的患者。均符合《急性心力衰竭的诊断和治疗指南解读:2012 年更新版 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗》^[2] 中 AHF 的诊断标准。排除标准:年龄<18 岁的患者;恶性肿瘤、急性心肌梗死、急性心肌炎、失访;主要临床资料不全者,如缺乏入院即时血糖、肌酐水平、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)等;接受心脏手术的患者。

1.2 研究方法

(1)通过医院病历系统收集每个患者的临床资料,具体包括:社会人口学资料、入院体格检查(呼吸、血压、心率)、病史(合并症)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、入院即时实验室检查,如血钠、肌酐、血糖、C 反应蛋白、BNP、血红蛋白、血尿素氮、血浆白蛋白,根据 MDRD 公式计算估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[3],住院死亡情况。(2)于 2017 年 11 月—12 月通过电话或查阅病历系统进行随访,追踪患者是否发生终点事件,终点事件为全因死亡。

1.3 统计学分析

计量资料若符合正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较若满足方差齐性,采用两独立样本 *t* 检验,若方差不齐,则用 Satterthwaite 近似 *t* 检验;计数资料若不符合正态分布,则用 M(P25, P75)表示,组间比较采用两独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用例数(%)表示,组间比较采用卡方检验;用 Cox 比例风险回归模型评价全因死亡的影响因素,多因素分析纳入单因素分析中 $P\leq 0.10$ 的变量(年龄、AHF 病史、脑血管病、收缩压、舒张压、心源性休克、BNP、C 反应蛋白、白蛋白、血钠的单因素分析,均 P

≤ 0.10),采用逐步回归建立最终模型,检验水准为 0.05,剔除检验水准为 0.10。采用 IBM SPSS 20.0 软件进行统计学分析。所有检验都进行双侧检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

自 2012 年 6 月—12 月,共有 878 例 AHF 患者在南方医科大学顺德医院住院,执行排除标准后,共纳入 512 例患者。对出院患者进行中位随访时间 20.2 月的随访,按照 1 年内是否死亡分为存活组和死亡组(图 1)。

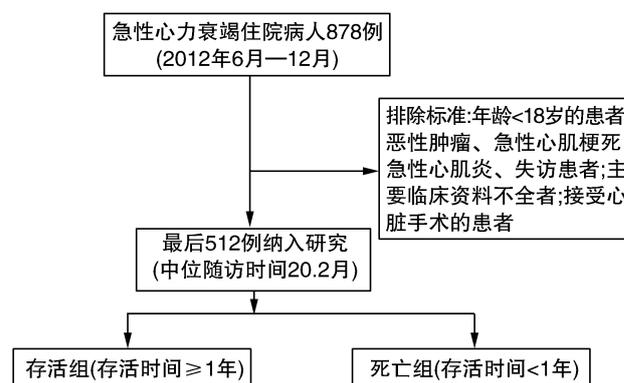


图 1. 病例纳入情况

Figure 1. Case inclusion

本研究的 512 例患者,平均年龄(66.40 ± 16.68)岁,男性占 58.6%,其中存活 323 例(63.1%),死亡 189 例(36.9%)。两组的基本临床特征见表 1。与存活组相比,死亡组患者平均年龄更大($P<0.001$),入院心率更快($P=0.047$),收缩压($P=0.005$)、血钠($P=0.028$)、LVEF($P=0.034$)更低,既往发生 AHF 更常见($P=0.024$)。性别、吸烟、呼吸频率、舒张压、心源性休克、血糖、肌酐、BNP、血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、eGFR、血尿素氮、C 反应蛋白、白蛋白等两组间无显著差异(均 $P>0.05$)。

2.2 伴发病

本研究显示,大多数住院 AHF 患者都存在伴发病。在所有伴发病中,高血压病(77.3%)、糖尿病(35.2%)最常见,冠心病、脑血管病、心房颤动、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)也占据一定比例,分别为 28.9%、27.7%、21.5%、10.9%。死亡组患者比存活组更多

地伴发脑血管病;糖尿病、心房颤动、COPD 在两组间并无显著差异(均 $P>0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between two groups

临床资料	存活组($n=323$)	死亡组($n=189$)
年龄/岁	68.0(54.0,78.0)	72.0(61.5,81.0) ^b
男性/[例(%)]	192(59.4)	108(57.1)
吸烟/[例(%)]	105(32.5)	67(35.4)
AHF 病史/[例(%)]	121(37.5)	90(47.6) ^a
呼吸/(次/min)	24.0(22.0,28.0)	25.0(23.0,29.5)
收缩压/mmHg	151.0(130.0,170.0)	139.0(121.0,164.0) ^b
舒张压/mmHg	87.0(76.0,98.0)	85.0(71.0,96.0)
心率/(次/min)	96.0(83.0,112.0)	105.0(86.0,120.0) ^a
心源性休克/[例(%)]	6(1.9)	9(4.8)
血糖/(mmol/L)	7.26(5.67,9.81)	7.74(5.99,9.81)
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	456.68(111.95,702.70)	325.68(107.4,465.4)
肾小球滤过率/[$\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]	25.09(6.12,49.73)	27.19(7.57,46.88)
BNP 升高/[例(%)]	275(85.1)	172(91.0)
C 反应蛋白/(mg/L)	22.33(5.00,41.56)	32.35(8.42,42.19)
白蛋白/(g/L)	37.20(34.10,39.80)	36.50(32.45,38.50)
总胆固醇/(mmol/L)	4.21(3.90,4.46)	4.15(3.86,4.34)
甘油三酯/(mmol/L)	1.14(0.90,1.18)	1.15(0.87,1.18)
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.45(2.27,2.65)	2.41(2.27,2.60)
血尿素氮/(mmol/L)	13.80(7.10,23.00)	14.90(7.70,22.00)
血钠/(mmol/L)	139.00(136.00,142.00)	138.00(135.00,141.00) ^a
血红蛋白/(g/L)	100.91 \pm 29.74	102.99 \pm 27.47
LVEF/%	56.00(52.00,65.00)	56.00(52.50,63.00) ^a
糖尿病/[例(%)]	116(35.9)	64(33.9)
高血压病/[例(%)]	255(78.9)	141(74.6)
冠心病/[例(%)]	86(26.6)	62(32.8)
心房颤动/[例(%)]	69(21.4)	41(21.7)
脑血管病/[例(%)]	78(24.1)	64(33.9) ^a
COPD/[例(%)]	31(9.6)	25(13.2)

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.001$, 与存活组比较。

2.3 Cox 比例风险回归模型分析

单因素回归分析提示, AHF 病史(HR 1.41, 95% CI 1.02~1.95, $P<0.05$)、心率增快(HR 1.01, 95% CI 1.00~1.02, $P<0.05$)、BNP 升高(HR 1.78, 95% CI 1.05~3.01, $P<0.05$)、低白蛋白(HR 0.94, 95% CI 0.92~0.97, $P<0.001$)、低血钠(HR 0.97, 95% CI 0.94~1.00, $P<0.05$)是 AHF 患者全因死亡的独立预测因素(表 2)。多因素回归分析提示, AHF 病史(HR 1.41, 95% CI 1.06~1.88, $P=0.018$)、心率增快(HR 1.01, 95% CI 1.00~1.01, $P=0.024$)、低白蛋白(HR 0.96, 95% CI 0.94~0.99, $P=0.003$)、

低血钠(HR 0.97, 95% CI 0.94~0.99, $P=0.010$)是 AHF 患者全因死亡的危险因素(表 3)。

3 讨论

本研究显示, 患者的总体年龄偏大, 高龄患者 1 年死亡率较高, 这与已有研究的结果一致^[4-5], 可能因为高龄患者有较多的伴发病及对治疗反应较差^[6]。有心力衰竭史的 AHF 患者占有患者总数的 41.2%, 高于日本心脏研究所显示的数据(33.5%)^[7], 但远低于美国 AHF 国家登记处(75.6%)

表 2. AHF 患者远期死亡的单因素 Cox 比例风险回归模型分析

Table 2. Univariate Cox regression analysis of long-term death in patients with AHF

变量	HR	95% CI	P 值
年龄	1.01	0.99 ~ 1.01	0.065
性别	0.81	0.57 ~ 1.17	0.381
吸烟	1.13	0.78 ~ 1.63	0.793
AHF 病史	1.41	1.02 ~ 1.95	0.007
呼吸	1.00	0.97 ~ 1.03	0.159
收缩压	1.00	0.99 ~ 1.00	0.072
舒张压	1.00	0.99 ~ 1.01	0.089
心率	1.01	1.00 ~ 1.02	0.032
心源性休克	1.37	0.62 ~ 3.03	0.056
血糖	0.97	0.93 ~ 1.02	0.597
肾小球滤过率	1.00	0.99 ~ 1.01	0.859
BNP	1.78	1.05 ~ 3.01	0.026
C 反应蛋白	1.00	1.00 ~ 1.00	0.072
白蛋白	0.94	0.92 ~ 0.97	0.002
总胆固醇	1.01	0.71 ~ 1.45	0.484
甘油三酯	0.92	0.65 ~ 1.31	0.889
低密度脂蛋白胆固醇	1.13	0.72 ~ 1.78	0.782
血尿素氮	1.00	0.98 ~ 1.02	0.804
血钠	0.97	0.94 ~ 1.00	0.009
血红蛋白	1.00	0.99 ~ 1.01	0.469
LVEF	0.99	0.98 ~ 1.00	0.395
糖尿病	1.05	0.74 ~ 1.49	0.846
高血压病	0.87	0.64 ~ 1.18	0.368
冠心病	1.17	0.81 ~ 1.67	0.222
心房颤动	0.71	0.47 ~ 1.09	0.501
脑血管病	1.12	0.76 ~ 1.64	0.076
COPD	1.03	0.63 ~ 1.70	0.389

表 3. AHF 患者远期死亡的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

Table 3. Multivariate Cox regression analysis of long-term death in patients with AHF

变量	HR	95% CI	P 值
AHF 史	1.41	1.06 ~ 1.88	0.018
心率	1.01	1.00 ~ 1.01	0.024
BNP	1.59	0.97 ~ 2.62	0.069
白蛋白	0.96	0.94 ~ 0.99	0.003
血钠	0.97	0.94 ~ 0.99	0.010

和近期欧洲的一项研究(62.4%)显示的数据^[4,8]。这可能是由于种族差异或采用了不同的病史采集

方法。本研究中的入选患者的心力衰竭病史通过电子病历记录或问诊得知。我们研究的患者 1 年死亡率达 36.9%, 高于韩国(15%)和欧洲(16.4%)的一些研究^[1,4], 这从目前的数据中难以得出原因, 推测可能与种族差异、经济情况、社会支持等因素有关。与本研究相比, 国内外大多研究存在一定局限性, 如样本量偏小、患者年龄较大、女性比例低, 一定程度上导致研究结论不具有普遍适用性甚至可能得出错误结论。这表明, 仍需更大规模、更全面的临床研究对 AHF 患者预后预测因素进一步探讨。

本研究中, AHF 的主要伴发疾病是高血压病(77.3%), 这与先前研究的结果(70.5%)相似^[9], 这可能是由于高血压患者基数较大且高血压病会导致心力衰竭的发生与发展。此外, 我们发现, AHF 患者的平均 LVEF 偏高(>50%), 表明本研究中相当部分患者为射血分数保留型心力衰竭, 而目前研究显示, 射血分数保留型心力衰竭在 AHF 患者中常见^[4]。较低 LVEF 的 AHF 患者的 1 年预后比较高 LVEF 患者差, 但低 LVEF 并不是一个 AHF 患者的独立危险因素, 这与欧洲大型研究的结果相似^[4]。但近期有研究显示, 射血分数保留的 AHF 患者短期预后较好。此外, 有报道指出左心室收缩功能障碍对老年和青年 AHF 患者长期死亡率的影响存在差异, 收缩功能障碍仅对年轻人的死亡率是一个独立的预测因素^[10]。这表明根据 LVEF 判断 AHF 的临床特点和预后尚未得到充分阐明。

以往的研究表明, 老年、低血压、高呼吸频率、高尿素氮、低钠血症、脑血管病和 COPD 等与心力衰竭不良预后相关^[11]。此外, BNP、C 反应蛋白、心力衰竭病史、肾功能不全、贫血和低白蛋白血症等因素已成为 AHF 患者预后不良的新的预测因素^[12-16]。本研究评估了心力衰竭的新因素(贫血、肾功能不全、BNP 和 C 反应蛋白)和已知的心力衰竭预后因素(年龄、血钠、血尿素氮等), 我们发现心力衰竭病史、心率增快、低白蛋白、低血钠水平和 BNP 与远期死亡率有关。在单因素分析中, 我们确定了几个人口学数据和临床变量是不良预后的重要预测因素: AHF 病史、心率增快的患者临床疗效较差, 而年龄、性别、收缩压、冠心病、糖尿病等未发现对患者预后有影响。AHF 病史、心率增快更是 AHF 预后不良的危险因素。此外, 在生化变量中, 我们发现 AHF 患者低钠血症、低白蛋白、高 BNP 水平与不良预后有关。在多因素分析中, 我们发现 AHF 病史、心率增快、低白蛋白、低血钠增加 AHF 患者远期死亡的风险。本研究表明, AHF 病史、低钠血症、低白蛋

白、BNP 与 AHF 不良预后之间的相关性与 Harjola 等的研究结果^[4]相似。因此监测患者 BNP 水平以及针对血清白蛋白、血钠给予相应的纠正对患者非常重要。

此外,本研究结果提示心率增快是 AHF 患者远期死亡的独立预测因子及危险因素,这在已有的研究中未有相关报道。心率增快对心血管疾病预后的不良影响已有共识,在急性心肌梗死和慢性心力衰竭等疾病中已得到充分证实^[17]。研究者也试图在 AHF 患者身上证实这一结论。最近有研究发现 AHF 患者入院后 24 ~ 36 h 及出院时心率增快与住院死亡率增加有关^[18]。更有研究者试图通过研究收缩压与心率的乘积、心率变异率等进一步证实心率与 AHF 预后的关系。这可能与心率加快引起的心肌耗氧量增加有关,而且心率增快导致的舒张期充盈时间减少致使冠状动脉灌注受损,从而加重了心肌缺血缺氧。这似乎提示加强 AHF 患者的入院时心率控制可以改善预后,这可能为 AHF 患者提供了新的治疗靶点。然而又有研究显示较高的入院心率伴随较低的住院心源性死亡率^[19]。有研究者认为 AHF 患者心率增快体现了心脏快速充盈能力的缺损,从而提示了患者不良的预后。所以,心率与 AHF 的关系尚未阐明,尤其心率与 AHF 患者长期预后仍需更大规模的临床研究进一步证实。

总之,本研究证实了 AHF 病史、心率增快、低白蛋白、低血钠是 AHF 患者远期死亡的独立预测因子及危险因素。但目前的研究尚存在局限性,部分预测因子或危险因素尚未有共识,仍需要更大规模、更全面的临床研究深入探讨。

[参考文献]

- [1] Choi DJ, Han S, Jeon ES, et al. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the Korean heart failure registry[J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(7): 363-371.
- [2] 陈 炜. 急性心力衰竭的诊断和治疗指南解读: 2012 年更新版 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(11): 698-702.
- [3] 徐 红, 毕增祺, 主理群. 各种评估肾小球滤过率公式在中国老年人群中的应用及评价[J]. *中华肾脏病杂志*, 2008, 24(5): 358-360.
- [4] Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(3): 239-248.
- [5] Jin M, Wei S, Gao R, et al. Predictors of long-term mortality in pa-

- tients with acute heart failure[J]. *Int Heart J*, 2017, 58(3): 409-415.
- [6] Krittayaphong R, Karaketklang K, Yindeengam A, et al. Heart failure mortality compared between elderly and non-elderly Thai patients[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(12): 718-724.
- [7] Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan[J]. *Circ J*, 2006, 70(12): 1617-1623.
- [8] Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from acute decompensated heart failure national registry (adhere)[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(6): 1021-1028.
- [9] Venskutonyte L, Molyte I, Ablonskyte-Dūdoniene R, et al. Characteristics and management of acute heart failure patients in a single university hospital center[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2009, 45(11): 855-870.
- [10] Chioncel O. Predictors of post-discharge mortality among patients hospitalized for acute heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(2): 122-129.
- [11] Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure[J]. *JAMA*, 2003, 290(19): 2581-2587.
- [12] Parissis JT, Mantziari L, Kaldoglou N, et al. Gender-related differences in patients with acute heart failure: management and predictors of in-hospital mortality[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1): 185-189.
- [13] Abeya FC, Lumori BAE, Akello SJ, et al. Incidence and predictors of 6 months mortality after an acute heart failure event in rural Uganda: The Mbarara Heart Failure Registry (MAHFER)[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264: 113-117.
- [14] Cotter G, Davison BA, Milo O, et al. Predictors and associations with outcomes of length of hospital stay in patients with acute heart failure: results from veritas[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(10): 815-822.
- [15] 邓世忠, 梁海青, 廖晓星. 急性失代偿性心力衰竭老年患者死亡危险因素分析[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(10): 936-939.
- [16] Barrow ES, Graham JB. Albumin and coagulation factor 8 (AHF)[J]. *Am J Physiol*, 1974, 227(2): 412-419.
- [17] Perne A, Schmidt FP, Hochadel M, et al. Herzfrequenz bei Aufnahme in Beziehung zu klinischer Symptomatik und Prognose von Patienten mit Herzinfarkt[J]. *Herz*, 2016, 41(3): 233-240.
- [18] Lancellotti P, Ancion A, Magne J, et al. Elevated heart rate at 24-36h after admission and in-hospital mortality in acute in non-arrhythmic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 426-430.
- [19] Kajimoto K, Sato N, Keida T, et al. Low admission heart rate is a marker rather than a mediator of increased in-hospital mortality for patients with acute heart failure syndromes in sinus rhythm[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(1): 98-100.

(此文编辑 曾学清)