

血清钾离子水平与心力衰竭患者院内死亡的关系

王传合, 韩 苏, 佟 菲, 李 影, 李志超, 崔文佳, 孙志军

(中国医科大学附属盛京医院心血管科, 辽宁省沈阳市 110022)

[关键词] 心力衰竭; 血清钾离子; 院内死亡

[摘 要] **目的** 探讨不同血清钾离子水平对心力衰竭患者院内死亡的影响。**方法** 收集中国医科大学附属盛京医院心内科 2013 年 1 月—2018 年 12 月因心力衰竭住院的患者资料, 建立回顾性队列研究数据库, 使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 采用独立样本 t 检验、 χ^2 检验及 Logistic 回归分析观察不同血清钾离子水平对心力衰竭患者院内死亡的影响。**结果** 9 459 例心力衰竭患者院内死亡率为 3.1%。血清钾离子在 4.0~4.49 mmol/L 之间院内死亡率最低, 为 2.3%, <3.5 mmol/L 院内死亡率是 4.2%, 5.0~5.49 mmol/L 之间院内死亡率是 7.7%, ≥ 5.5 mmol/L 院内死亡率是 15.1%。通过 Logistic 回归分析比较, 血清钾 <3.5 mmol/L 及 ≥ 5.0 mmol/L 院内死亡风险增加, 在调整肾小球滤过率, 排除肾功能的影响后, 仍有同样的结论, 且血清钾离子水平越低 (<3.5 mmol/L) 或越高 (≥ 5.0 mmol/L), 院内死亡风险越大。**结论** 血清钾离子水平与心力衰竭患者院内死亡明显相关, 血清钾离子水平越低 (<3.5 mmol/L) 或越高 (≥ 5.0 mmol/L), 院内死亡风险越大, 血清钾离子水平维持在 3.5~4.49 mmol/L 之间可能对心力衰竭患者预后更好。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of serum potassium with in-hospital death in patients with heart failure

WANG Chuanhe, HAN Su, TONG Fei, LI Ying, LI Zhichao, CUI Wenjia, SUN Zhijun

(Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China)

[KEY WORDS] heart failure; serum potassium; in-hospital death

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of different serum potassium concentration on in-hospital death in patients with heart failure. **Methods** Data of patients hospitalized for heart failure was collected in Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University from January 2013 to December 2018 and a retrospective cohort study database was established. SPSS22.0 software was used for statistical analysis, independent sample t test, χ^2 test and Logistic analysis were used to classify the effects of different serum potassium levels on in-hospital death of patients with heart failure. **Results** The in-hospital death of 9 459 patients with acute decompensation of chronic heart failure was 3.1%. The in-hospital death was the lowest (2.3%) when serum potassium was between 4.0~4.49 mmol/L, 4.2% for serum potassium <3.5 mmol/L, 7.7% for serum potassium 5.0~5.49 mmol/L, and 15.1% for serum potassium ≥ 5.5 mmol/L. Univariate Logistic analysis showed that serum potassium <3.5 mmol/L and ≥ 5.0 mmol/L were associated with increased in-hospital death, and the same conclusion was reached after adjusting estimate glomerular filtration rate (eGFR) to exclude the effect of renal function. And the lower (<3.5 mmol/L) or higher (≥ 5.0 mmol/L) the serum potassium level was, the greater the risk of in-hospital death. **Conclusion** Serum potassium level was significantly correlated with in-hospital death in patients with heart failure. The lower or higher the serum potassium level was, the greater the risk of in-hospital death. Maintaining serum potassium level between 3.5~4.49 mmol/L might be better for patients with heart failure.

[收稿日期] 2020-01-23

[修回日期] 2020-03-02

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目(2018225003)

[作者简介] 王传合, 硕士, 主治医师, 研究方向为慢性心力衰竭流行病学及冠心病冠状动脉介入治疗, E-mail 为 wchhcmu@163.com。通信作者孙志军, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为慢性心力衰竭流行病学及分子生物学研究, E-mail 为 sunzj@sj-hospital.org。

心力衰竭是 21 世纪最难攻克的心血管疾病之一, 尽管其治疗方案不断更新, 但其死亡率仍较高^[1-2]。心力衰竭患者往往伴随着血清钾离子(血钾)异常, 因利尿剂的使用及心力衰竭患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活, 患者易发生低钾血症, 而近年来随着保钾利尿剂及神经内分泌受体拮抗剂使用的增多, 很多患者出现高钾血症。近期研究发现, 血钾水平与心力衰竭患者死亡率呈“U”型曲线关系, 甚至在正常血钾范围内, 较高或者较低的血钾水平都会增加患者的死亡率^[3-4]。目前关于血钾水平与患者病死率关系多为国外的研究数据, 国内研究甚少。因此, 本文拟探讨不同血钾水平与心力衰竭患者院内死亡率之间的关系, 旨在为慢性心力衰竭患者预后评估提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续收集中国医科大学附属盛京医院心内科 2013 年 1 月—2018 年 12 月 11 556 例因心力衰竭住院患者的临床资料, 建立回顾性队列研究数据库。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②入院时已依据纽约心脏病协会心功能分级标准评价其心功能水平, 心功能 II ~ IV 级; ③入院时已完善血钾检测。排除标准: ①合并急性心肌梗死患者; ②既往患有原发性肾脏疾病, 或重度肾功能不全, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 mL/(min \cdot 1.73 m²) 及规律透析者; ③入院时有消化道大出血, 重度贫血者 (血红蛋白 < 60 g/L); ④患有恶性肿瘤、重症结核及严重感染性疾病者。按纳入标准提取 10 465 例患者临床资料, 排除院内合并急性心肌梗死 753 例、重度肾功能不全 132 例、消化道出血或重度贫血者 60 例、重症感染 61 例, 最终纳入 9 459 例患者资料。

1.2 方法

采用回顾性队列研究方法, 以查阅病历的方式, 进行回顾性调查, 收集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当日或次日清晨空腹取外周静脉血检测的结果; 心脏超声结果为入院 3 天内测定的超声心动图结果。肝、肾功能, 血清离子等大生化检查通过贝克曼 AU5400 或 AU5800 生化检测仪检测, 血钾的参考范围是 3.5 ~ 5.5 mmol/L, 根据患者入院时血钾水平将患者分

为 8 组: < 3.0 mmol/L 组、3.0 ~ 3.49 mmol/L 组、3.5 ~ 3.99 mmol/L 组、4.0 ~ 4.49 mmol/L 组、4.5 ~ 4.99 mmol/L 组、5.0 ~ 5.49 mmol/L 组、5.5 ~ 5.99 mmol/L 组和 ≥ 6.0 mmol/L 组。肌酐清除率的校正公式采用 $eGFR = 186 \times \text{血清肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742 \text{ 如果女性})$ 。9 459 例患者资料中, 男性 5 036 例, 女性 4 423 例, 年龄 18 ~ 98 (68.91 \pm 13.68) 岁, 院内死亡 296 例 (3.1%), 心功能 II 级 1 851 例, III 级 4 064 例, IV 级 3 544 例。

1.3 统计学方法

应用 SPSS22.0 软件建立数据库并进行统计分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布者, 采用中位数及四分位数表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。将患者的一般资料及以往研究中确认心力衰竭预后的危险因素等作为变量, 比较死亡组与未死亡组的差异; 以死亡发生率最低组 (4.0 ~ 4.49 mmol/L) 为参考, 将不同血钾水平先行单因素 Logistic 分析, 然后通过 eGFR 校正, 进一步明确不同血钾水平对心力衰竭院内死亡的风险比。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线情况

按照是否院内死亡分为两组: 未死亡组 9 163 例, 院内死亡组 296 例。年龄、高血压病史、糖尿病病史、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、白蛋白、糖化血红蛋白、肌酐、入院血钾、肌钙蛋白 I、血浆 N 末端脑钠肽原 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、入院收缩压、入院心率两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而性别、冠心病病史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)、血小板两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。根据患者入院时血钾水平将患者分为 8 组: < 3.0 mmol/L 组、3.0 ~ 3.49 mmol/L 组、3.5 ~ 3.99 mmol/L 组、4.0 ~ 4.49 mmol/L 组、4.5 ~ 4.99 mmol/L 组、5.0 ~ 5.49 mmol/L 组、5.5 ~ 5.99 mmol/L 组、 ≥ 6.0 mmol/L 组, 各组死亡率依次为 9.2%、3.5%、2.6%、2.3%、3.4%、7.7%、11.2%、16.9%。4.0 ~ 4.49 mmol/L 组院内死亡率

最低(图 1)。

表 1. 心力衰竭患者院内死亡的基线情况分析

Table 1. The baseline analysis of in-hospital deaths in patients with heart failure

变量	总体($n=9\ 459$)	未死亡组($n=9\ 163$)	死亡组($n=296$)	P 值
年龄/岁	68.91±13.68	68.76±13.62	73.56±14.63	<0.001
男性/%	53.2	53.3	51.7	0.587
冠心病/%	63.5	63.3	68.7	0.064
高血压/%	61.0	61.2	55.4	0.044
糖尿病/%	32.2	32.0	44.5	0.002
Hb/(g/L)	127.71±21.76	128.04±21.54	117.47±25.87	<0.0001
血小板/($\times 10^9$ /L)	190.29±68.26	190.42±67.85	186.46±79.62	0.398
白蛋白/(g/L)	37.05±4.33	37.12±4.29	34.72±4.85	<0.001
总胆固醇/(mmol/L)	4.01±0.72	4.01±0.72	3.99±0.81	0.671
LDLC/(mmol/L)	2.52±0.92	2.52±0.92	2.47±0.94	0.360
糖化血红蛋白/%	6.51±1.23	6.51±1.22	6.70±1.32	0.012
肌酐/(μ mol/L)	82.8(67.3,106.7)	82.3(67.0,105.1)	114.0(79.0,177.0)	<0.001
入院血钾/(mmol/L)	4.08±0.55	4.07±0.54	4.23±0.82	0.001
肌钙蛋白 I(μ g/L)	0.03(0.01,0.09)	0.03(0.01,0.08)	0.08(0.03,0.36)	<0.001
NT-proBNP/(ng/L)	2847.5(1158.3,6512.8)	2786.5(1138.5,6304.5)	8109.0(3584.8,16317.0)	<0.001
LVEF/%	48.32±11.39	48.37±11.45	46.75±9.02	0.003
收缩压/mmHg	135.29±22.82	135.46±22.68	130.06±26.48	0.001
心率/(次/min)	87.84±22.37	87.73±22.34	91.24±22.90	0.008

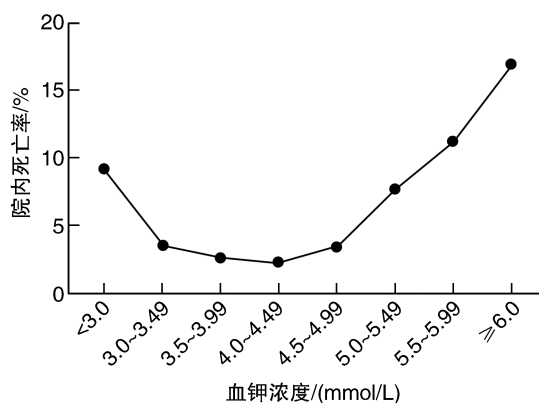


图 1. 心力衰竭患者血钾水平与院内死亡的关系

Figure 1. The relationship between different serum potassium and in-hospital deaths in patients with heart failure

2.2 Logistic 回归分析不同水平血钾对心力衰竭患者院内死亡的影响

以院内死亡率最低组(4.0~4.49 mmol/L 组)作为参考,将不同血钾的 8 组首先纳入单因素 Logistic 回归分析,显示 3.5~3.99 mmol/L 组、4.5~4.99 mmol/L 组与基线 4.0~4.49 mmol/L 组差

异无统计学意义,而<3.0 mmol/L 组、3.0~3.49 mmol/L 组、5.0~5.49 mmol/L 组、5.5~5.99 mmol/L 组、≥6.0 mmol/L 组与基线 4.0~4.49 mmol/L 组比较差异均有统计学意义,结果表明,血钾浓度在 3.5~4.99 mmol/L 之间院内死亡风险发生率较低,而血钾<3.5 mmol/L 或≥5.0 mmol/L 都会增加心力衰竭患者院内死亡风险(表 2)。

2.3 调整肾功能后血钾对院内死亡的影响

调整 eGFR,排除肾功能对血钾的影响后,仍显示血钾<3.5 mmol/L 或≥5.0 mmol/L 都会增加心力衰竭患者院内死亡风险(图 2)。

3 讨 论

本研究探讨了不同血钾水平对慢性心力衰竭患者院内死亡的影响。通过将心力衰竭患者按入院血钾水平划分为 8 组,根据分析显示,参考区间为 4.0~4.49 mmol/L 之间院内死亡风险最低。通过 Logistic 分析比较,血钾<3.5 mmol/L 及血钾≥5.0 mmol/L 均增加院内死亡风险,在调整 eGFR,排除肾

表 2. 单因素 Logistic 回归分析不同血钾水平对心力衰竭患者院内死亡的影响

Table 2. Univariate Logistic analysis of the effects of serum potassium levels on in-hospital deaths in patients with heart failure

血钾水平	β	BE	Wald χ^2	OR	P
4.0 ~ 4.49 mmol/L	—	—	89.765	1	<0.001
<3.0 mmol/L	1.436	0.368	15.254	4.203 (2.045 ~ 8.639)	<0.001
3.0 ~ 3.49 mmol/L	0.423	0.208	4.127	1.526 (1.015 ~ 2.294)	0.042
3.5 ~ 3.99 mmol/L	0.088	0.158	0.310	1.092 (0.801 ~ 1.487)	0.578
4.5 ~ 4.99 mmol/L	0.367	0.198	3.424	1.443 (0.979 ~ 2.129)	0.064
5.0 ~ 5.49 mmol/L	1.242	0.233	28.334	3.464 (2.192 ~ 5.472)	<0.001
5.5 ~ 5.99 mmol/L	1.657	0.315	27.627	5.246 (2.827 ~ 9.732)	<0.001
≥ 6.0 mmol/L	2.138	0.365	34.314	8.482 (4.148 ~ 17.345)	<0.001

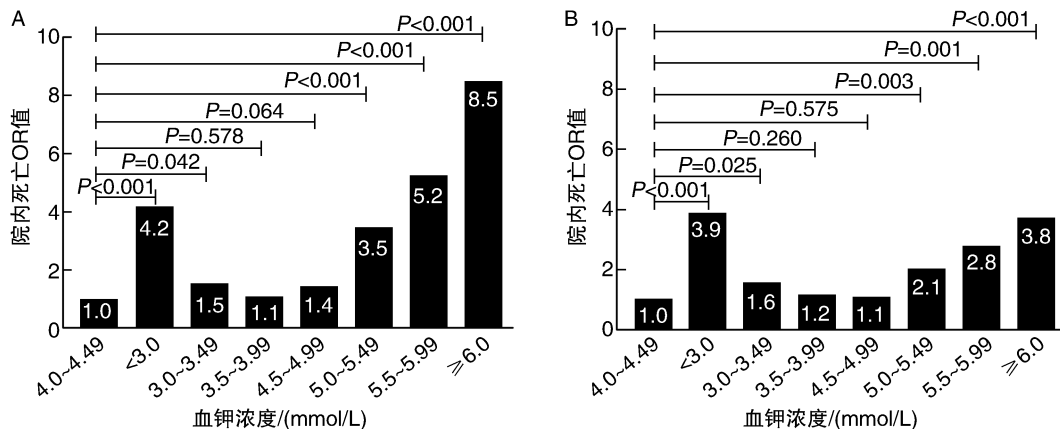


图 2. 调整 eGFR 后不同血钾水平对院内死亡影响的比值比

A 为调整 eGFR 前结果, B 为调整 eGFR 后结果。

Figure 2. The risk ratio of different serum potassium levels on in-hospital deaths after adjustment for eGFR

功能的影响后,仍显示血钾<3.5 mmol/L及血钾 ≥ 5.0 mmol/L会增加患者院内死亡风险,且血钾水平越低或越高,院内死亡风险越大。

本研究显示本院心力衰竭患者院内死亡率为3.1%,低钾血症患者院内死亡率为4.2%,高钾血症患者院内死亡率为13.5%,与Hoss等^[5]的研究一致,低钾血症和高钾血症与院内死亡率增加高度相关,分别为4.2%,15.1%。此外,本研究数据表明,血钾在正常范围内高值(5.0~5.49 mmol/L)也与慢性心力衰竭患者院内死亡率增加明显相关,其死亡率为7.7%。Aldahl等^[6]研究显示在2.8~3.4 mmol/L和5.0~7.4 mmol/L之间的血钾水平与慢性心力衰竭患者短期死亡率增加有关。同样,与4.2~4.4 mmol/L相比,血钾水平在正常范围上下(分别为3.5~4.1 mmol/L和4.8~5.0 mmol/L)也与死亡率升高有关^[6]。Hoss等^[5]对6 073例心力衰

竭患者的队列研究显示,心力衰竭患者平均血钾水平为(4.57 \pm 0.53) mmol/L,低钾血症发生率11%,高钾血症发生率4%,心力衰竭患者血钾水平在3.5~5.0 mmol/L之间时,全因死亡、心源性死亡以及心力衰竭再入院发生率最低。Collins等^[4]的队列研究也证实心力衰竭患者血钾水平与病死率呈“U”型相关,血钾水平在4.0~5.0 mmol/L之间全因死亡风险最低。本研究也得出类似的结果,血钾<3.5 mmol/L及 ≥ 5.0 mmol/L均增加院内死亡风险。

电解质广泛分布于人体的细胞内外,维持正常生命活动,其中钾离子是机体内环境平衡的重要电解质,具有维持体内液体、酸碱、电解质平衡、细胞膜应激性等重要作用,若血钾出现紊乱,可致使心血管系统发生生理功能与物质代谢的相应障碍^[7]。而心力衰竭患者本身肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,可引起细胞内外钾离子紊乱,导致心肌细胞

静息电位异常增加,容易使患者发生心律失常,成为死亡主要原因之一^[8-9]。目前,没有统一的标准来确定血钾水平的特定临界值与心力衰竭患者死亡风险增加的关系。研究表明血钾低于 4.0 mmol/L 时,会增加心力衰竭患者心律失常的发生率,而导致死亡率增加^[10-11]。关于血钾在正常范围内 5.0 ~ 5.5 mmol/L 之间是否安全,目前没有统一的定论,既往一些研究认为在 5.0 ~ 5.5 mmol/L 之间的血钾水平相对安全,不能增加心力衰竭患者的不良事件^[12-13],而近期研究表明血钾在 5.0 mmol/L 以上会增加心力衰竭患者死亡风险^[4-6],这可能与近年来醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等药物使用增加有关。Bielecka-Dabrowa 等^[14]研究表明血钾与死亡之间风险变化取决于是否存在各种并发症如慢性肾脏疾病、糖尿病、高血压、年龄等危险因素。由于血钾水平受肾功能影响较大,我们应用多因素分析剔除年龄、高血压、糖尿病等干扰因素,以及校正 eGFR 影响后,同样也证实血钾水平在 5.0 ~ 5.5 mmol/L 之间时,患者的院内死亡风险明显增加。而本研究是单中心、回顾性队列研究,未纳入药物使用情况,只研究了入院血钾的情况,未统计患者心律失常的发生情况,可能会影响最后的结论。

综上所述,不同血钾水平对心力衰竭患者院内死亡率有不同影响,可作为心力衰竭院内死亡评估指标之一。血钾检测操作简便、成本较低,对于血钾 <3.5 mmol/L 或血钾 ≥5.0 mmol/L 的患者应视为高危人群,临床医生可以重点对待,采取针对性治疗,控制血钾水平,从而改善心力衰竭患者的预后。

[参考文献]

- [1] Taylor CJ, Ordoñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2019, 364: 1223.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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 [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [3] Krogager, Maria Lukács, Eggers-Kaas L, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2015, 1(4): 245-251.
- [4] Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(3): 213-221.
- [5] Hoss S, Elizur Y, Luria D, et al. Serum potassium levels and outcome in patients with chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(12): 1868-1874.
- [6] Aldahl M, Jensen ASC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(38): 2890-2896.
- [7] Choi HY, Ha SK. Potassium balances in maintenance hemodialysis [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2013, 11(1): 9-16.
- [8] Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, et al. Impact of renin-angiotensin aldosterone system inhibition on serum potassium levels among peritoneal dialysis patients [J]. *Am J Nephrol*, 2017: 150-155.
- [9] Basnet S, Poudel DR, Ghimire S, et al. In-hospital mortality in hospitalized patients with congestive heart failure in relation to serum potassium levels in the US: national inpatient sample analysis [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8): S10-S11.
- [10] Alper AB, Campbell RC, Anker SD, et al. A propensity-matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 137(1): 1-8.
- [11] Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(2): 253-260.
- [12] Ahmed A, Zannad F, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(11): 1334-1343.
- [13] Ahmed MI, Ekundayo OJ, Mujib M, et al. Mild hyperkalemia and outcomes in chronic heart failure: a propensity matched study [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(3): 383-388.
- [14] Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Jones L, et al. The meaning of hypokalemia in heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 158(1): 12-17.

(此文编辑 许雪梅)