

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.006
文章编号: 1005-8982 (2019) 16-0032-06

心力衰竭患者肾功能恶化与心血管病病死率的关系

刘毅, 李桂伟, 刘学政, 张诗元, 肖璐

(天津中医药大学第一附属医院 急诊科 ICU, 天津 300380)

摘要:目的 评估失代偿性心力衰竭(HF)患者的肾功能恶化(WRF)与长期心血管病病死率的关系。**方法** 回顾性研究2010年3月—2016年3月在天津中医药大学第一附属医院治疗的301例失代偿性HF患者。血清肌酐(Scr)相对增加>25%或Scr较基线增加 ≥ 0.3 mg/dl即为WRF。评估有WRF(WRF组)和无WRF(非WRF组)的HF患者的心血管病病死率和全因死亡率。**结果** 118例(39.2%)患者出现WRF,平均随访537 d, WRF组心血管病病死率和全因死亡率高于非WRF组($P < 0.05$)。多因素Cox比例风险模型分析结果显示,年龄和血浆B型利钠肽水平都与心血管病病死和全因死亡相关($P < 0.05$),但WRF不是心血管病病死和全因死亡的预测因子($P > 0.05$)。**结论** WRF与HF患者的心血管病病死率相关。尽管WRF不是心血管病病死的预测因子,但是WRF可能是预测患者出院后是否需要随访的重要指标之一。

关键词: 心力衰竭; 肾衰竭,慢性; 心血管疾病; 死亡率

中图分类号: R543.3

文献标识码: A

Relationship between worsening renal function and cardiovascular mortality in patients with heart failure

Yi Liu, Gui-wei Li, Xue-zheng Liu, Shi-yuan Zhang, Lu Xiao

(Department of the Emergency ICU, the First Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300380, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship of worsening renal function (WRF) and cardiovascular mortality in patients with heart failure (HF). **Methods** Decompensated HF patients admitted to our constitution between April 2010 and March 2016 were enrolled in this study. WRF was defined as serum creatinine relatively increased at least 25% or serum creatinine increased levels ≥ 0.3 mg/dL from the baseline. The cardiovascular mortality and all-cause mortality in HF patients were assessed in WRF (WRF group) and non-WRF (non-WRF group). **Results** Among 301 patients included, WRF occurred in 118 patients (39.2%). During a median follow-up period of 537 days, compared with the non-WRF group, cardiovascular mortality and all-cause mortality were significantly higher in the WRF group ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazards model analysis results showed that age and serum B-type natriuretic peptide (BNP) level were associated with both cardiovascular death and all-cause death. But, WRF was not the independent predictor of cardiovascular death and all-cause death. **Conclusions** WRF is associated with cardiovascular death in patients with HF. Although WRF is not an independent predictor for cardiovascular death, it may be one of useful markers to identify whether patients be followed carefully or not after discharge.

Keywords: heart failure; kidney failure, chronic; cardiovascular diseases; mortality

肾功能不全在心力衰竭 (heart failure, HF) 患者中发病率很高。研究显示, 肾功能不全是判断入院 HF 患者预后的重要预测因子^[1]。研究表明, 住院期间的肾功能恶化 (worsening renal function, WRF) 可能是急性失代偿性 HF 患者的一个重要预测因子^[2-3]。TESTANI 等^[4]认为, 不管 WRF 是否发生, 积极的进行控制可改善 HF 患者的预后。但失代偿性 HF 治疗期间出现的 WRF 与心血管病病死的关系仍存在争议。本研究评估 HF 患者 WRF 与长期死亡率的关系, 包括与全因死亡率和心血管病病死率的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性研究 2010 年 3 月—2016 年 3 月在天津中医药大学第一附属医院治疗的 301 例急性失代偿性 HF 患者。根据 Framingham 的研究标准^[5] 诊断研究对象是否为 HF 患者。纳入标准: ①年龄 ≥ 50 岁; ②肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $> 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; ③认知功能正常。排除标准: ①急性冠状动脉综合征、肺栓塞、血液透析或需要植入心脏起搏器的心动过缓; ②入院时血浆 B 型脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) $< 100 \text{ pg/ml}$ 。对于未服用呋塞米的患者, 计算出与呋塞米同等剂量的袢利尿剂。用于计算与呋塞米等剂量的其他袢利尿剂的计算公式如下: 呋塞米 $20 \text{ mg} =$ 阿佐塞米 30 mg 。本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 数据收集

血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 相对增加 $\geq 25\%$ 或 Scr 较基线增加 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ 即为 WRF, 估计 $\text{GFR} < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 即为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。收集病史、心率、收缩压、舒张压、药物治疗、超声心动图检查结果, 入院及住院期间的化验结果。对出院时 BNP 水平与 WRF 发病的

关系进行评估。本研究的主要结果是心血管病病死率, 其次为全因死亡率。因 HF、心律失常或缺血性心脏病导致的死亡为心血管病病死。通过定期的临床复诊或者电话访问患者本人、患者的主治医生或者患者亲属。将有 WRF (WRF 组) 与无 WRF (非 WRF 组) 的 HF 患者进行比较, 评估全因死亡率和心血管病病死率与 WRF 的关系。

1.3 统计学方法

数据分析采用 JMP 11 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数四分位间距 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; Kaplan-Meier 方法估计累积生存率, 用 Log-rank 检验检测数据是否有差异。为评估 WRF 与全因死亡率或心血管病病死率的关系, 采用单变量和多变量 Cox 比例风险模型估计风险比和 95% CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组年龄、袢利尿剂、呋塞米静脉注射剂量及托伐普坦等基线资料比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), WRF 组患者年龄、Scr、正性肌力药物、托伐普坦、塞米静脉注射使用频率及呋塞米平均静脉注射剂量高于非 WRF 组, 而血红蛋白水平低于非 WRF 组。见表 1。

2.2 两组死亡率分析

Kaplan-Meier 曲线显示, 301 例患者中, 262 例 (87%) 患者完成临床随访, 中位随访时间 537 d (304.3, 1 025.8)。有 54 例 (20.6%) 死亡, 死亡的 54 例患者中, 33 例 (12.6%) 患者死于心血管事件。WRF 组心血管病病死率高于非 WRF 组 (23.2% VS 6.1%) ($P = 0.000$), WRF 组全因死亡率也高于非 WRF 组 (30.3% VS 14.7%) ($P = 0.000$)。见表 2 和图 1。

表 1 两组基线资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性例 (%)	纽约心脏协会 分级 / ($\bar{x} \pm s$)	心率 / (次 / min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	再入院例 (%)	机械通气 例 (%)
WRF 组	118	75.7 \pm 14.5	68 (57.6)	3.5 \pm 0.7	98.9 \pm 24.9	144.5 \pm 35.9	87.1 \pm 25.1	29 (24.6)	29 (24.6)
非 WRF 组	183	71.4 \pm 14.3	116 (63.4)	3.3 \pm 0.6	97.6 \pm 27.8	138.3 \pm 31.7	82.9 \pm 23.0	31 (16.9)	29 (15.8)
合计	301	73.1 \pm 14.5	184 (61.1)	3.4 \pm 0.6	98.1 \pm 26.7	140.7 \pm 33.5	84.6 \pm 23.8	60 (19.9)	58 (19.3)
t/χ^2 值		2.533	1.002	1.537	0.412	1.572	1.492	2.621	3.514
<i>P</i> 值		0.012	0.317	0.118	0.680	0.117	0.137	0.105	0.061

续表 1

组别	<i>n</i>	粗湿啰音 例 (%)	奔马律 例 (%)	水肿 例 (%)	左室舒张内 径 / (mm, $\bar{x} \pm s$)	左室收缩内 径 / (mm, $\bar{x} \pm s$)	射血分数 / (%, $\bar{x} \pm s$)	射血分数 例 (%)	缺血性心脏病 例 (%)
WRF 组	118	88 (74.6)	14 (11.9)	85 (72.0)	54.7 ± 9.1	42.8 ± 10.9	43.3 ± 15.3	40 (35.7)	38 (32.2)
非 WRF 组	183	117 (63.9)	21 (11.5)	124 (67.8)	55.2 ± 9.1	43.5 ± 10.8	41.7 ± 15.6	59 (32.2)	52 (28.4)
合计	301	205 (68.1)	35 (11.6)	209 (69.4)	55.0 ± 9.1	43.2 ± 10.8	42.3 ± 15.5	99 (32.9)	90 (29.9)
<i>t</i> / χ^2 值		3.74	0.011	0.618	0.465	0.547	0.875	0.089	0.491
<i>P</i> 值		0.053	0.918	0.432	0.642	0.585	0.382	0.765	0.483

组别	<i>n</i>	病史 例 (%)				
		心房纤颤	高血压	高脂血症	糖尿病	CKD
WRF 组	118	39 (33.1)	90 (76.3)	54 (45.8)	42 (35.6)	69 (59.0)
非 WRF 组	183	132 (72.1)	123 (67.1)	70 (38.3)	63 (34.4)	91 (49.7)
合计	301	171 (56.8)	213 (70.7)	124 (41.2)	105 (34.9)	160 (53.2)
χ^2 值		2.185	2.845	1.671	0.043	2.205
<i>P</i> 值		0.139	0.092	0.196	0.836	0.138

组别	<i>n</i>	入院前服用药物					
		β -受体阻滞剂 例 (%)	ACEI/ARB 例 (%)	袢利尿剂 例 (%)	呋塞米当量 / (mg, $\bar{x} \pm s$)	醛固酮拮抗剂 例 (%)	噻嗪类利尿剂 例 (%)
WRF 组	118	31 (26.7)	47 (40.5)	54 (46.6)	32.1 ± 26.9	24 (20.7)	1 (0.9)
非 WRF 组	183	53 (29.0)	72 (39.3)	61 (33.3)	30.2 ± 24.3	23 (12.6)	6 (3.3)
合计	301	84 (27.9)	119 (39.5)	115 (38.2)	31.1 ± 25.5	47 (15.6)	7 (2.3)
<i>t</i> / χ^2 值		0.258	0.007	4.694	0.639	3.288	0.949
<i>P</i> 值		0.611	0.933	0.030	0.523	0.070	0.330

组别	<i>n</i>	住院治疗				
		正性肌力药物 例 (%)	血管扩张剂 例 (%)	呋塞米静脉注射 例 (%)	呋塞米静脉注射剂量 / (mg/d, $\bar{x} \pm s$)	托伐普坦 例 (%)
WRF 组	118	27 (22.9)	90 (76.3)	92 (77.9)	25.7 ± 18.3	38 (32.2)
非 WRF 组	183	14 (7.7)	133 (72.7)	125 (68.3)	20.4 ± 10.1	29 (15.8)
合计	301	41 (13.6)	223 (74.1)	217 (72.1)	22.6 ± 14.4	67 (22.3)
<i>t</i> / χ^2 值		14.145	0.483	3.328	3.230	11.091
<i>P</i> 值		0.000	0.487	0.068	0.001	0.001

组别	<i>n</i>	血红蛋白 / (g/dl)	白蛋白 / (g/L)	尿酸 / (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Scr / (mg/dl)	GFR/[ml/ (min · 1.73 m ²)]
WRF 组	118	11.8 ± 2.7	3.44 ± 0.55	6.9 ± 2.4	25.8 ± 15.2	1.28 ± 0.84	51.0 ± 23.2
非 WRF 组	183	12.6 ± 2.5	3.48 ± 0.48	7.0 ± 2.2	24.0 ± 15.4	1.17 ± 0.59	55.3 ± 21.4
合计	301	12.3 ± 2.6	3.46 ± 0.50	7.0 ± 2.3	24.7 ± 15.3	1.17 ± 0.69	53.7 ± 22.1
<i>t</i> 值		2.626	0.666	0.371	0.995	1.334	1.646
<i>P</i> 值		0.009	0.505	0.711	0.321	0.183	0.101

续表 1

组别	n	血浆葡萄糖 / (mg/dl)	糖化血红蛋白 /%	钠 / (mEq/L)	钾 / (mEq/L)	氯 / (mEq/L)	BNP / (pg/ml)
WRF 组	118	155.9 ± 122.5	6.4 ± 1.4	139.2 ± 4.0	4.21 ± 0.62	104.9 ± 4.7	811.2 ± 664.2
非 WRF 组	183	136.6 ± 57.5	6.3 ± 1.2	139.6 ± 4.4	4.22 ± 0.64	105.1 ± 4.9	770.7 ± 566.8
合计	301	144.0 ± 88.2	6.3 ± 1.3	139.4 ± 4.3	4.2 ± 0.6	105.1 ± 4.8	785.8 ± 603.5
t 值		1.841	0.661	0.798	0.134	0.351	0.565
P 值		0.066	0.509	0.425	0.893	0.726	0.573

注: ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor); ARB: 血管紧张素 II 受体阻断剂 (angiotensin II receptor blocker)

2.3 全因死亡的 Cox 比例风险模型分析结果

单因素分析结果显示, 年龄、收缩压、再入院率、左室舒张内径、BNP、纽约心脏协会分级、WRF、血红蛋白、正性肌力药物、呋塞米静脉注射及托伐普坦

坦与全因死亡相关 ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 年龄、BNP 和呋塞米静脉注射与全因死亡相关 ($P < 0.05$); WRF 不是全因死亡的预测因素 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 全因死亡的 Cox 比例风险模型分析参数

变量	单因素				多因素			
	\hat{OR}	95% CI		P 值	\hat{OR}	95% CI		P 值
		下限	上限			下限	上限	
年龄	1.065	1.036	1.097	0.000	1.114	1.031	1.225	0.005
男性	0.692	0.406	1.190	0.183	0.546	0.151	1.837	0.328
收缩压	0.988	0.979	0.997	0.008	0.986	0.966	1.003	0.103
左室舒张内径	0.958	0.926	0.990	0.011	1.005	0.936	1.076	0.734
射血分数	1.005	0.987	1.024	0.594	1.039	0.989	1.090	0.548
再入院率	2.756	1.571	4.729	0.000	1.072	0.272	3.443	0.912
BNP	1.001	1.000	1.001	0.003	1.001	1.000	1.001	0.020
纽约心脏协会分级	2.664	1.611	4.677	0.000	1.505	0.682	3.537	0.169
WRF	2.479	1.450	4.284	0.000	1.369	0.449	4.052	0.573
钠	0.969	0.916	1.037	0.354	0.935	0.840	1.085	0.391
血红蛋白	0.807	0.724	0.898	0.002	0.935	0.698	1.235	0.636
正性肌力药物	2.466	1.268	4.484	0.009	1.188	0.208	6.261	0.835
呋塞米静脉注射	1.025	1.011	1.037	0.002	1.025	1.000	1.050	0.049
托伐普坦	2.280	1.259	3.991	0.007	0.991	0.296	2.995	0.982

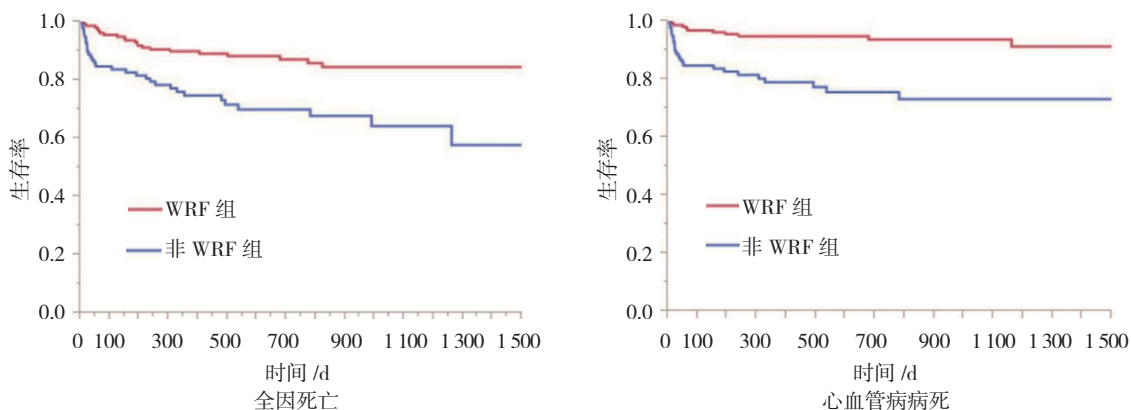


图 1 两组全因死亡和心血管病患者的 Kaplan-Meier 曲线

2.4 心血管病病死的 Cox 比例风险模型分析结果

单因素分析结果显示, 年龄、收缩压、再入院率、BNP、纽约心脏协会分级、WRF、血红蛋白、正性肌力药物、呋塞米静脉注射及托伐普坦与心血管

病病死相关 ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 年龄和血清 BNP 水平与心血管病病死相关 ($P < 0.05$); WRF 不是心血管病病死的预测因素 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 心血管病病死的 Cox 比例风险模型分析参数

变量	单因素				多因素			
	\hat{OR}	95% CI		P 值	\hat{OR}	95% CI		P 值
		下限	上限			下限	上限	
年龄	1.058	1.024	1.099	0.000	1.121	1.025	1.260	0.012
男性	0.910	0.457	1.876	0.794	0.230	0.034	1.193	0.083
收缩压	0.986	0.974	0.997	0.015	0.980	0.950	1.004	0.102
左室舒张内径	0.994	0.954	1.035	0.763	1.033	0.958	1.109	0.394
射血分数	0.991	0.967	1.014	0.448	1.020	0.411	1.080	0.501
再入院率	4.534	2.280	9.059	0.000	1.731	1.000	6.547	0.426
BNP	1.001	1.000	1.001	0.000	1.001	0.468	1.002	0.028
纽约心脏协会分级	3.040	1.565	6.651	0.000	1.808	0.636	7.983	0.403
WRF	4.380	2.140	9.648	0.000	2.488	0.811	10.79	0.188
钠	0.986	0.915	1.080	0.737	0.929	0.751	1.107	0.369
血红蛋白	0.803	0.699	0.921	0.000	1.106	0.117	1.621	0.604
正性肌力药物	4.256	2.026	8.546	0.000	0.999	0.842	5.422	0.858
呋塞米静脉注射	1.028	1.013	1.039	0.000	1.027	0.333	1.057	0.063
托伐普坦	4.584	2.286	9.264	0.000	1.422	0.296	6.168	0.616

3 讨论

本研究中, 与非 WRF 患者比较, WRF 患者预后较差。TESTANI 等^[4]研究表明, HF 患者住院 180 d 时, 由强化利尿剂引起的血浓度升高而导致的死亡率低于未发生血浓度升高患者, 出现血浓度升高患者的 WRF 发病率更高。既往研究指出, WRF 与心衰患者预后不良有关, 但这些研究大多没有采用多因素分析评估 WRF 对死亡率的预测价值^[6]。本研究对 HF 患者的平均随访时间 537 d, 比之前的大多数研究时间长 (180 ~ 480 d)。正性肌力药物和托伐普坦在 WRF 组的使用频率较高, 更重要的是 WRF 组患者还使用较高剂量的呋塞米, 正性肌力药物和呋塞米静脉注射常应用于 HF 恶化患者, 因此推测 WRF 患者可能 HF 情况较重。严格地讲, WRF 不是 HF 患者的心血管病病死的预测因子, 但可能是预测患者出院后是否需要小心随访的重要指标之一。

单因素分析结果显示, 贫血与心血管病病死率和全因死亡率相关。贫血通常发病于 HF 患者, 在伴有

CKD、年龄大和血液稀释的 HF 患者中, 由于容量超负荷, 贫血发病率升高。既往研究表明, 贫血是 HF 患者死亡率较高的预测因子, 绝对性缺铁可能是 HF 患者预后不良的预测因素^[7-8]。采用静脉补铁而不是促红细胞生成素刺激剂可改善功能, 降低再入院率。然而只有转铁蛋白饱和度和铁蛋白并不能准确地说明 HF 患者出现绝对性缺铁, 因为 HF 患者体内的氧化应激和炎症可能会增加两者的浓度; 另一方面, 铁调素和可溶性转铁蛋白受体并不受炎症影响。这些可能不仅是鉴别是否缺铁的因素, 也可作为预测心衰预后的因素。除年龄和血清 BNP 水平, 本研究结果未显示出其他预测预后不良的因素。持续充血的 HF 患者的肾脏、肝脏、心脏、贫血及铁缺乏之间存在联系。因此, 应该制定一个综合模型, 使用器官的特异性标志物包括 WRF 来预测 HF 患者的预后。若要确定预测 HF 高风险人群的最佳组合因素, 需要进一步研究。

综上所述, 本研究回顾性观察 HF 患者的 WRF, 结果发现 WRF 与 HF 患者的心血管病病死率和全因

死亡率相关。尽管 WRF 不是心血管病病死的预测因子, 但 WRF 可能是预测患者出院后是否需要随访的重要指标之一。

参 考 文 献:

- [1] 刘琳琳, 黎辉. 预防心衰患者发生肾功能不全 [J]. 心脏杂志, 2014, 16(3): 366-369.
- [2] TARGHER G, DAURIZ M, LAROCHE C, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA heart failure long-term registry, Eur[J]. J. Heart Fail, 2016(19): 54-65.
- [3] 杨晓红, 孙志军, 郑黎强, 等. 慢性心力衰竭患者肾功能恶化的危险因素分析 [J]. 中华内科杂志, 2011, 50(7): 568-571.
- [4] TESTANI J M, CHEN J, MCCAULEY B D, et al. Shannon, potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival[J]. Circulation, 2010 (122) :265-272.
- [5] Brown W V. Framingham heart study[J]. Journal of Clinical Lipidology, 2011, 5(5):335.
- [6] SWEDBERG K, YOUNG J B, ANAND I S, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure, N. Engl[J]. J. Med, 2013(368): 1210-1219.
- [7] 叶梁, 陈志强. 贫血及低蛋白血症对心衰患者预后的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(24): 538-539.
- [8] 郭丽芬, 胡晓军, 晏凯利. 促红细胞生成素联合铁剂对舒张性心衰并贫血患者的疗效 [J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(4): 421-425.

(唐勇 编辑)