

重度慢性心力衰竭患者近期预后影响因素的回顾性分析

王霞¹, 郭俊林², 黄小鲁¹, 薛克栋¹

1. 新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 广安市人民医院

摘要: **目的** 探讨低钠血症及传统心血管危险因素对重度慢性心力衰竭(CHF)患者预后的预测价值。**方法** 收集2014年4月-2015年1月于新疆维吾尔自治区人民医院住院,按纽约心脏病协会(NYHA)法分为心功能Ⅳ级189例CHF患者为研究对象,对其随访6月,通过电话访问及回顾患者再入院就诊的医疗记录方式记录随访信息。记录的全因死亡指患者在随访期间死亡,包括心因性死亡及非心因性死亡。按随访结果将患者分为事件组和对照组,采用多因素logistic回归分析低钠血症及心血管传统危险因素对重度CHF患者预后的预测价值。**结果** 事件组入院低钠血症发生率(21.9% vs. 12.0%, $P=0.027$),糖尿病发生率(48.4% vs. 28.0%, $P=0.006$)、血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP) [(1 841.2±231.5)pg/ml vs. (1 426.5±164.3)pg/ml, $P<0.001$]明显高于对照组。多因素logistic回归分析显示,低钠血症($OR=1.624$, 95%CI:1.024~4.225, $P=0.036$),高血清NT-proBNP水平($OR=1.214$, 95%CI:1.178~4.460, $P<0.001$)、糖尿病($OR=2.415$, 95%CI:1.321~4.643, $P=0.038$)是重度慢性心衰患者6月内全因死亡发生的独立危险因素。**结论** 入院时低钠血症、高血清NT-proBNP水平、糖尿病是重度慢性心衰患者6月随访期内全因死亡的独立危险因素。

关键词: 低钠血症; NT-proBNP水平; 糖尿病; 心力衰竭; 全因死亡; 预后

中图分类号: R541.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2017)05-0552-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.05.011

Retrospective analysis of the factors influencing short-term prognosis in patients with severe chronic heart failure

WANG Xia*, GUO Jun-lin, HUANG Xiao-lu, XUE Ke-dong

* The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Corresponding author: XUE Ke-dong, E-mail: 343667899@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of hyponatremia and traditional cardiovascular risk factors in forecasting the prognoses of patients with severe chronic heart failure (CHF). **Methods** We recruited 189 CHF inpatients with Class IV heart function based on the classification criteria by New York Heart Association (NYHA) in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from April 2014 to January 2015. A 6-month follow-up was conducted, and the follow-up information was recorded through telephone interview and retrospective analysis of medical records of the rehospitalized patients. The recorded all-cause mortality presented the deaths of the inpatients during the follow-up, including cardiogenic deaths and non-cardiogenic deaths. All the inpatients were divided into the event group and the control group according to the results of the follow-up. Multi-factor logistic regression analysis was used to analyze the predictive value of hyponatremia and traditional cardiovascular risk factors in forecasting the prognoses of the inpatients with severe CHF. **Results** The incidence rates of hyponatremia (21.9% vs. 12.0%, $P=0.027$) and diabetes mellitus (48.4% vs. 28.0%, $P=0.006$) as well as serum N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) level [(1,841.2±231.5) pg/ml vs. (1,426.5±164.3) pg/ml, $P<0.001$] were significantly higher in the event group than in the control group. Multi-factor logistic regression analysis revealed that hyponatremia ($OR=1.624$, 95%CI:1.024~4.225, $P=0.036$), higher serum NT-proBNP level ($OR=1.214$, 95%CI:1.178~4.460, $P<0.001$) and diabetes mellitus ($OR=2.415$, 95%CI:1.321~4.643, $P=0.038$) were the independent risk factors for the occurrence of all-cause mortality during the 6-month follow-up in the inpatients with severe CHF. **Conclusions** Hyponatremia, high serum NT-proBNP level and complication with diabetes mellitus on hospitalization are the independent risk factors for all-cause mortality during the 6-month follow-up in the inpatients with severe CHF.

Key words: hyponatremia; NT-proBNP; diabetes mellitus; heart failure; all-cause mortality; prognosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种

器质性心脏病发展到终末阶段的临床表现,致残率、死亡率极高。CHF可反射性引起肾素-醛固酮-血管紧张素系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活,同时对抗利尿剂激素(antidiuretic hormone, ADH)分泌产生影响,从而引起机体内的电解质

基金项目:四川省医学科研课题(S15031)

作者简介:王霞,女,新疆乌鲁木齐人,硕士,研究方向:急、危、重疑难病症的诊断治疗。

通信作者:薛克栋, E-mail: 343667899@qq.com。

水平紊乱^[1]。低钠血症(血清钠离子浓度 $<135\text{ mmol/L}$)是 CHF 患者常见的电解质紊乱类型之一,有研究显示 CHF 患者低钠血症的发生率约为 $10\% \sim 17\%$ ^[2]。低钠血症是否与重度 CHF 患者全因死亡率具有相关性,目前研究尚不多见。本研究旨在探讨低钠血症对重度 CHF 患者预后的预测价值,为重度 CHF 患者的早期危险分层提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取本院 2014 年 4 月-2015 年 1 月入院的重度 CHF 患者 189 例,入选者均符合以下标准:同意并签署知情同意者;符合年龄 ≥ 18 岁;症状性 CHF[纽约心脏协会(NYHA)心功能Ⅳ级]患者。CHF 的诊断及治疗依据 2007 年中国慢性心力衰竭诊断治疗指南^[3]。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 所有研究对象于入院时抽静脉血 5 ml,肝素钠抗凝,在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度下以 $3\ 000\text{ r/min}$ 离心 10 min,离心半径 10 cm,取血清备用。采用雅培 C16000 全自动生化分析系统检测血清钠离子浓度、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、N 末端脑钠尿肽前体(NT-proBNP)等生化指标。

1.2.2 临床资料 收集所有患者的临床资料,包括入院血清钠浓度,记录低钠血症(血钠浓度 $<135\text{ mmol/L}$)的发生,及年龄、性别、吸烟史、糖尿病病史、高血压病史、高脂血症病史、体质指数(BMI)、药物[β 受体阻滞剂、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)]使用情况。

1.2.3 相关定义 吸烟史:按 WHO 标准,吸烟者为每天吸烟 1 支以上,时间 1 年以上;糖尿病:①非同日两次空腹血糖达到或者超过 7.0 mmol/L (126 mg/dl),其中空腹的定义为禁食 8 h 以上;②在 75 g 葡萄糖糖耐力测试中,2 h 后血糖高于 11.1 mmol/L (200 mg/dl);③具有糖尿病症状并且随机血糖高于 11.1 mmol/L (199.8 mg/dl)。高血压:在未用抗高血压药情况下,收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$ 。患者既往有高血压史,目前正在用抗高血压药,血压虽然低于 $140/90\text{ mmHg}$,亦应该诊断为高血压。高脂血症:符合以下一种:①高胆固醇血症:血清总胆固醇含量增高,超过 5.72 mmol/L ,而甘油三酯含量正常,即甘油三酯 $<1.70\text{ mmol/L}$ 。②高甘油三脂血症:血清中甘油三酯含量增高,超过 1.70 mmol/L ,而总胆固醇含量正常,即总胆固醇 $<5.72\text{ mmol/L}$ 。③混合型高脂血

症:血清中总胆固醇和甘油三酯含量均增高,即总胆固醇超过 5.27 mmol/L ,甘油三酯超过 1.70 mmol/L 。④低密度脂蛋白血症:血清高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-胆固醇)含量降低 $<0.9\text{ mmol/L}$ 。

1.2.4 随访 重度 CHF 患者出院后每月进行门诊随访,随访期为 6 月,通过电话访问及回顾患者再入院就诊的医疗记录方式记录随访信息。记录的全因死亡指患者在随访期间死亡,包括心因性死亡及非心因性死亡,与患者家属及医疗机构进行核实确定。根据患者预后分为事件组和对照组。评估低钠血症及传统心血管危险因素对重度 CHF 患者预后的影响。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 17.0 软件完成统计学分析,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以例数或百分数(%)表示,分别采用独立样本 t 检验和卡方检验比较组间差异。把低钠血症和其他传统心血管危险因素如年龄、性别、糖尿病、高血压、吸烟、BMI 等作为协变量,是否死亡作为因变量行 logistic 多因素回归分析,明确低钠血症与重度 CHF 患者全因死亡是否存在独立相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 事件组与对照组临床资料比较 本研究共纳入研究对象 189 例,随访结果显示全因死亡人数为 64 人。按照随访结果将研究对象分为事件组 64 例[平均年龄(58.6 ± 10.8)岁],对照组 125 例[平均年龄(58.4 ± 10.1)岁]。事件组和对照组患者临床资料比较结果见表 1。与对照组相比,事件组患者糖尿病人数比例($P=0.006$)、NT-proBNP 值较高($P<0.001$)。事件组低钠血症发生率为 21.9% ,明显高于对照组 21.9% ($P=0.027$)。两组研究对象在年龄、性别、高血压比例、高脂血症比例,及利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB 使用方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 事件组与对照组入院基线资料比较

变量	对照组($n=125$)	事件组($n=64$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	58.4 ± 10.1	58.6 ± 10.8	0.432	0.900
男性(男/女)	75/50	43/21	0.675	0.347
吸烟($n, \%$)	27(21.6)	17(26.6)	5.687	0.470
BMI($\text{kg/m}^2, \bar{x}\pm s$)	25.6 ± 3.5	26.1 ± 3.3	0.531	0.345
糖尿病($n, \%$)	35(28.0)	31(48.4)	6.135	0.006
高血压($n, \%$)	54(43.2)	36(56.3)	1.987	0.094
β 受体阻滞剂($n, \%$)	86(68.8)	50(78.1)	0.453	0.231
利尿药($n, \%$)	88(70.4)	49(76.6)	0.423	0.395
ACEI/ARB($n, \%$)	57(45.6)	38(59.4)	2.356	0.091
低钠血症($n, \%$)	15(12.0)	14(21.9)	5.367	0.027
NT-proBNP($\text{pg/ml}, \bar{x}\pm s$)	$1\ 426.5\pm 164.3$	$1\ 841.2\pm 231.5$	7.563	<0.001

2.2 预测全因死亡事件发生的多因素 logistic 回归分析结果 应用 Logistic 回归模型,把低钠血症和其他传

统心血管危险因素如年龄、性别、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟、BMI 等作为协变量,是否发生全因死亡作为因变量。结果显示低钠血症 ($OR = 1.624, 95\%CI: 1.024 \sim 4.225, P = 0.036$), 高 NT-proBNP ($OR = 1.214, 95\%CI: 1.178 \sim 4.460, P < 0.001$), 糖尿病 ($OR = 2.415, 95\%CI: 1.321 \sim 4.643, P = 0.038$) 是 CHF 患者 6 月全因死亡事件发生的独立危险因素,见表 2。

表 2 预测全因死亡事件发生的多因素 logistic 回归分析结果

变量	β	SE	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.019	0.432	2.214	0.183	1.019	0.423~1.382
男性	0.345	0.156	3.351	0.165	1.412	0.425~2.134
BMI	0.233	0.076	4.765	0.347	1.263	0.561~1.289
糖尿病	0.882	0.045	5.987	0.038	2.415	1.321~4.643
高血压	0.018	0.329	4.587	0.536	1.018	0.973~1.036
高脂血症	0.211	0.029	2.125	0.167	1.235	0.681~2.567
低钠血症	0.485	0.026	7.876	0.036	1.624	1.024~4.225
NT-proBNP	0.194	0.431	9.543	<0.001	1.214	1.178~4.46

3 讨论

CHF 是器质性心血管疾病致残或死亡的重要原因之一,目前研究表明心室重构及神经体液内分泌激素的过度激活是 CHF 重要发病机制^[4]。CHF 治疗的铁三角为血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、 β 受体阻滞剂,醛固酮受体拮抗剂,基石则为限盐、限水、利尿剂治疗,低钠血症是 CHF 治疗过程中一个易被忽视的伴随疾病^[5]。CHF 过程中长期限盐限水、RAAS 激活、ADH 分泌增加等因素易造成高容量性稀释性低钠血症的发生。钠离子是调控心肌细胞收缩及舒张功能的重要因子,低钠血症可影响心肌细胞功能,进一步加重 CHF^[6]。低钠血症能否作为重度 CHF 患者预后的预测指标,目前研究较少。

本研究测定了 189 名重度 CHF 患者入院时血清钠离子水平,随访 6 月,观察终点为全因死亡的发生。实验结果为事件组患者低钠血症的发生率明显高于未发生组。应用 Logistic 回归模型,消除其他传统心血管危险因素后,低钠血症仍然是重度 CHF 患者发生全因死亡的独立危险因素。本研究与 Baldassero 等^[7] 研究结果类似,其团队通过检测 4 670 名 CHF 患者血清钠离子将研究对象分为 3 组 (组 1: 钠离子 ≥ 136 mmol/L, $n=4 207$; 组 2: $131 \sim 135$ mmol/L, $n=389$; 组 3: 钠离子 ≤ 130 mmol/L, $n=74$), 进行为期 1 年的随访,终点事件为死亡事件的发生。研究结果表明钠离子 ≤ 130 mmol/L 为 CHF 患者 1 年死亡事件发生的独立危险因素。黄姣红等^[8] 研究发现慢性心力衰竭并存低钠血症的 CHF 患者住院天数比不并存低钠血症的患者长,而且院内死亡率也显著增高。以上两项研究结果与本研究结论相似,但其未对不同 CHF 程度患者预后分别

行讨论,本实验将研究对象定位为重度 CHF 患者,该类患者预后更差,与以上研究不同。上述研究均表明,低钠血症对 CHF 患者预后具有一定的预测价值,将是否合并低钠血症用于重度 CHF 患者的危险分层,有助于对不同危险分层的 CHF 患者采取个体化治疗,提高患者生命质量。

本研究同时发现 NT-proBNP、糖尿病与重度 CHF 患者预后相关。NT-proBNP 是一种对容量敏感的神经激素,它主要由心室的心肌细胞在心室容量过大及压力负荷过重时分泌。NT-proBNP 被认为是反映机体代偿病理生理改变和恢复循环稳定能力的指标。NT-proBNP 升高可能与机械收缩功能不良诱发心衰死亡有关^[9]。本实验也证实了其作为预测心衰病人死亡的独立指标。另外糖尿病与重度 CHF 患者预后相关,可能是由于高血糖对 CHF 患者交感神经系统的激活作用及高血糖心肌毒性作用,加剧缺血心肌的坏死^[10]。

综上所述,慢性 CHF 患者合并低钠血症、糖尿病及高 NT-proBNP 可能提示预后不良。因此,对于慢性心力衰竭患者需严密监测血钠浓度,尽早干预,避免低钠血症加速心力衰竭的进展,为临床治疗心力衰竭提供了一个新的思路。由于本研究为回顾性研究,研究结果存在一定的局限性,有待于大规模前瞻性研究的进一步证实。

参考文献

- [1] Hori M. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia and hypervolemia in patients with congestive heart failure[J]. Future Cardiol, 2013, 9 (6):163-176.
- [2] Saepudin S, Ball PA, Morrissey H. Hyponatremia during hospitalization and in-hospital mortality in patients hospitalized from heart failure[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15(2):88-90.
- [3] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (12):1076-1095.
- [4] Sun J, Lu Y, Huang Y, et al. Unilateral vagus nerve stimulation improves ventricular autonomic nerve distribution and functional imbalance in a canine heart failure model[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3):9334-9340.
- [5] 颜红兵, 胡大一. 解读美国心脏病学学院和美国心脏协会 2013 年心力衰竭治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(12):1069-1071.
- [6] Romanovsky A, Bagshaw S, Rosner MH. Hyponatremia and congestive heart failure: a marker of increased mortality and a target for therapy[J]. Int J Nephrol, 2011, 20(9):732-746.
- [7] Baldasseroni S, Urso R, Orso F, et al. Relation between serum sodium levels and prognosis in outpatients with chronic heart failure: neutral effect of treatment with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database)[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2011, 12(3):723-731.
- [8] 黄姣红, 王林, 杨艳华, 等. 低钠血症对慢性心力衰竭住院患者预后影响的回顾性分析[J]. 中华老年学杂志, 2009, 28(1):51-54.
- [9] 王运红, 张健. N 末端 B 型利钠肽原在心力衰竭中的临床应用[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(12):1022-1024.
- [10] 周永平. 平均空腹血糖对老年慢性心力衰竭患者预后的影响[J]. 中国卫生产业, 2012, 13(1):30-31.

收稿日期:2016-12-01