

· 临床研究 ·

Cox比例风险模型分析影响心力衰竭预后的因素

张恒亮¹, 张 培¹, 姚亚丽^{2*}(兰州大学: ¹第一临床医学院, ²第一医院心内科, 兰州 730000)

【摘要】目的 探讨影响心力衰竭(HF)患者预后的因素。**方法** 回顾性地分析2007年1月至2010年12月兰州大学第一医院心内科收治住院的556例HF患者的临床资料, 并进行电话随访。根据患者是否死亡将所有研究对象分为存活组($n=282$)和死亡组($n=231$), 并对两组的各项指标进行分析比较。Cox比例风险模型评价影响患者死亡风险的因素。**结果** 共纳入分析患者513例, 截止随访结束, 死亡231例, 占45%; 死亡组患者入院时空腹血糖、总胆红素、直接胆红素、肌酐明显高于存活组($P<0.05$); 血红蛋白、血钠离子浓度、血钙离子浓度、总胆固醇、左室射血分数(LVEF)、缩短分数明显低于存活组($P<0.05$); 多因素Cox比例风险模型分析显示年龄($RR=1.030$)、住院天数($RR=1.014$)、LVEF($RR=0.988$)、并发症($RR=1.102$)、空腹血糖($RR=1.060$)、总胆红素($RR=1.004$)异常是预测患者死亡风险的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** HF总体死亡率高, 预后差; LVEF、总胆红素、空腹血糖等指标异常是影响患者预后的主要危险因素。

【关键词】 心力衰竭; 预后; 空腹血糖; 总胆红素; 肌酐; 左室射血分数

【中图分类号】 R541.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00011

Cox proportional hazards model for prognostic factors of heart failure

ZHANG Heng-Liang¹, ZHANG Pei¹, YAO Ya-Li²(¹The First Clinical Medical School; ²Department of Cardiology, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 Objective To determine the prognostic factors in patients with heart failure (HF). **Methods** Clinical data of 556 HF patients admitted in our department from January 2007 to December 2010 were collected and retrospectively analyzed. All patients were followed up through telephone calls to know their final outcome. Then, they were classified into 2 groups: survival group ($n=282$) and death group ($n=231$). The 2 groups were compared in their clinical indices. Cox proportional hazards model was used to evaluate the mortality hazard ratio of different factors. **Results** A total of 513 HF patients were finally enrolled, and the other 35 were lost of follow-up. The mortality rate was 45%(231/513) in this group. Fasting blood glucose, total bilirubin, direct bilirubin, and creatinine at hospital admission were significantly higher in the dead group than in the survival group ($P<0.05$). While, hemoglobin, sodium ion concentration, calcium ion concentration, total cholesterol, left ventricular ejection fraction (LVEF), and fractional shortening at the admission were significantly lower in the dead group than in the survival group ($P<0.05$). In multivariable analysis, age ($RR=1.030$), hospital stay ($RR=1.014$), LVEF ($RR=0.988$), complications ($RR=1.102$), fasting blood glucose ($RR=1.060$), and total bilirubin ($RR=1.004$) were determined as the independent risk factors of mortality ($P<0.05$). **Conclusion** Heart failure is of poor prognosis and high mortality rate. Abnormalities in LVEF, fasting blood glucose and total bilirubin are main factors influencing the prognosis of HF.

【Key words】 heart failure; prognosis; fasting blood glucose; total bilirubin; creatinine; left ventricular ejection fraction

Corresponding author: YAO Ya-Li, E-mail: yaoyalifs@163.com

心力衰竭(heart failure, HF)是一种临床症状群, 是各种器质性心脏疾病的终末期阶段。急性心力衰竭住院病死率为3%, 60d病死率为9.6%, 3年和5年病死率分别高达30%和60%^[1]。2012年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南

列举出了影响HF患者预后的各种因素, 且指出评估预后对某些HF患者至关重要^[2]。因此, 有必要对影响HF预后的因素进行评估。本研究通过分析近4年兰州大学第一医院收治HF患者的各项指标, 并进行健康随访, 以明确各种因素对HF患者预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 资料收集 通过查询兰州大学第一医院2007年1月1日至2010年12月31日入住心内科、包括心脏重症监护室(coronary care unit, CCU)患者的病历资料筛选出入选HF患者,登记一般情况及各项相关检查指标,进行回顾性分析。

1.1.2 入选标准 有明确的HF病史、症状和体征,如呼吸困难、体液潴留等;入院后相关检查,如B型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、胸片及用药情况与HF的诊断相吻合;心脏彩超示左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 50%;或符合射血分数正常HF的诊断标准^[2];纽约心脏联合会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级,或Killip分级Ⅱ~Ⅳ级。

1.1.3 排除标准 小儿先天性心脏病引起的HF;呼吸困难和水肿等症状由心脏以外病变所引起(如肺心病、肝肾衰竭、严重糖尿病并发症等);各种原因导致心包积液引起的HF。

1.2 方法

1.2.1 登记项目 包括一般情况、病史、并发症及所有相关检查指标。

1.2.2 其他相关规定 患者入院后严格依据相关指南进行积极诊治,并在出院前进行院外治疗指导。所有心脏彩超指标采用我院心血管医院GE Vivid7型彩色多普勒超声心动图仪测量,对于外院所测彩超指标者,不纳入分析。生化、血红蛋白等指标取入院第一次常规抽血时测量值;心率、血压取入院后两次测量值的均值。

1.2.3 随访 按照病历所记载的联系方式于2012年11月10日至12月9日对所有患者进行电话随访,确认其是否死亡,如果死亡,须确定是否由心源性疾病引起和死亡时间,对非心源性死亡不纳入分析,依

据是否死亡,将所有研究对象分为死亡组($n = 231$)和存活组($n = 282$)。存活时间定义为:从确诊HF到死亡时所经历的时间(单位:年),对于存活时间不满1年者,按1年计算。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件,计量资料通过单因素Kolmogorov-Smirnov进行正态性检验,对不服从正态分布的变量数据进行lg转换,并采用中位数(M)和四分位间距(IQR)表示。计数资料采用绝对值和百分比表示。单因素分析采用 χ^2 检验、方差分析和t检验,以多因素Cox比例风险模型评价影响患者死亡风险的因素。所有分析以双侧95%CI为统计标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集完整病历资料556份,其中8例患者家属否认心源性死亡,失访35例,失访率6.29%,失访原因大多为电话号码错误或受访人联系方式变更,有效统计病例数为513份。所有入选患者平均年龄65岁,截止随访结束时总共死亡231(45%)例。对计量资料进行正态性检验,发现除血红蛋白外,其余资料均不服从正态分布,对其lg转换后再进行统计学分析。存活组与死亡组患者基线资料比较如表1所示。

2.2 各项相关指标的组间比较

将存活组与死亡组患者的肝功能,肾功能,血电解质(钠离子、钾离子和钙离子),血脂及心脏彩超等指标进行组间比较,其结果如表2所示。组间 χ^2 检验分别比较入院后两组患者用药情况显示:强心剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、利尿剂的使用率无明显差异($P > 0.05$)。

2.3 影响患者死亡风险的指标

将入选患者的各项指标带入Cox比例风险模型,

表1 存活组与死亡组基线资料的比较
Table 1 General characteristics of survival group and death group

Index	Survival group($n = 282$)	Death group($n = 231$)	Total
Male [$n(\%)$]	165 (58.5)	150 (69.4)	315 (61.4)
Age[years, M(IQR)]	65 (56,73)	70 (61,76)*	67 (58,74)
History of heart failure[years, M(IQR)]	4.5 (1,11)	6 (2,10)*	5 (2,10)
Systolic blood pressure[mmHg, M(IQR)]	120 (110,134)	116 (105,126)*	118 (109,130)
Diastolic blood pressure[mmHg, M(IQR)]	71 (65,79)	70 (65,76)*	70 (65,77)
Heart rate[beats/min, M(IQR)]	73 (67,81)	73 (67,81)	73 (67,81)
NYHA class IV [$n(\%)$]	118 (41.8)	157 (68)*	275 (53.6)
Hospital stay(day)	9 (7,14)	10 (7,14)	9 (7,14)

NYHA: New York Heart Association. 1mmHg = 0.133kPa. Compared with survival group, * $P < 0.05$

对计数资料进行赋值：1个和2个并发症分别赋值1和2，并发症数量 ≥ 3 个赋值为3，通过向前回归法进行多因素分析，最后筛选出年龄、住院天数、LVEF、并发症、空腹血糖、总胆红素6个对患者死亡风险影响较大的因素（表3）。

表2 存活组与死亡组各项指标的组间比较
Table 2 Comparison of indices between survival group and death group [M(IQR)]

Index	Survival group (n = 282)	Death group (n = 231)
Hemoglobin(g/L)	140 (125, 154)	135 (120, 146)*
K ⁺ (mmol/L)	138.6 (135.2, 140.7)	137.0 (132.7, 140.2)*
Na ⁺ (mmol/L)	4.10 (3.72, 4.50)	4.10 (3.74, 4.50)
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.29 (2.17, 2.37)	2.20 (2.13, 2.31)*
Blood glucose (mmol/L)	6.01 (5.13, 7.31)	6.75 (5.25, 9.42)*
Total cholesterol (mmol/L)	3.83 (3.07, 4.63)	3.50 (2.88, 4.17)*
Triglycerides (mmol/L)	1.19 (0.89, 1.64)	1.15 (0.88, 1.16)
Total bilirubin (μ mol/L)	21.7 (13.1, 32.4)	24.5 (14.1, 36.7)*
Direct bilirubin (μ mol/L)	6.1 (3.4, 9.6)	6.8 (3.8, 11.8)*
Creatinine (μ mol/L)	83.5 (70.5, 98.2)	96.4 (79.8, 120.4)*
LVEF	0.47 (0.36, 0.61)	0.41 (0.32, 0.48)*
Fractional shortening(%)	25.1 (18.0, 33.2)	21.0 (16.0, 25.9)*
Cardiac index [L/(min · m ²)]	3.00 (2.28, 3.90)	2.97 (2.10, 3.71)

K⁺: potassium ion; Na⁺: sodium ion; Ca²⁺: calcium ion; LVEF: left ventricular ejection fraction. Compared with survival group, *P < 0.05

表3 多因素Cox比例风险模型预测影响HF患者死亡风险的因素
Table 3 Cox proportional risk model analysis on the prognostic factors of heart failure

Index	Relative risk	95%CI
Age	1.030*	1.016–1.043
Hospital stay	1.014*	1.001–1.027
LVEF	0.988*	0.960–0.992
Complication	1.102*	1.080–1.133
Blood glucose	1.060*	1.040–1.081
Total bilirubin	1.004*	1.001–1.007

LVEF: left ventricular ejection fraction. *P < 0.05

3 讨论

HF是各种基础心脏疾病发展的终末阶段，进展的HF患者1年生存率很低，预后比最普通的癌症更差^[3]。随着我国逐步进入老龄化社会，HF的发病率呈逐年上升趋势。HF的病理生理机制决定了其不可逆性的发展过程，根据美国心脏联合会/美国心脏病学会（American Heart Association/American College of Cardiology, ACC/AHA）提出的HF分期^[4]，患者进入HF的某一期就不可能逆转。因此，对明显增加HF患者死亡风险的可能因素进行积极干预，可延缓

临床症状性HF的出现和进展、改善患者的生活质量、提高存活率。对出现症状的HF患者进行长期随访，对增加死亡风险的异常指标进行及时干预，能够改善患者心功能并降低心血管事件的发生率^[5]。

欧洲HF调查研究组对10701例HF患者进行单因素分析发现影响HF患者预后变化趋势的因素包括年龄增加、低钠血症、肾功能不全、高钾血症、贫血、严重的二尖瓣反流、严重的左心室收缩功能障碍、QRS延长和女性^[6]。本研究根据随访截止时间患者是否死亡，将所有患者分为存活组和死亡组，发现死亡组患者年龄大、病史长、入院时心功能差。分析用药情况后发现死亡组与存活组治疗方面无明显差异。对可能影响预后的各项检查化验指标进行比较，发现死亡组患者入院时空腹血糖、总胆红素、直接胆红素、肌酐明显高于存活组；死亡组血红蛋白、血钠离子、血钙离子、总胆固醇、LVEF、缩短分数（fractional shortening）明显低于存活组，这是HF发展中细胞分子水平异常在临床指标的反映，同时也与HF在发展过程中与全身各个系统功能相互影响有关，这与多数国外研究结果基本一致^[7-9]。进展期HF患者大多口服利尿剂，稳定期患者可能长期服用血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI）类药物，这些药物本身对血清钾离子影响较大，加之心功能不全本身容易导致各种血电解质异常，本研究中，两组患者钾离子浓度无明显差异，而Ekundayo等^[10]对HF患者进行40个月的随访，发现口服补钾组与对照组比较，死亡率无明显差异，但口服补钾可显著降低HF患者的住院率。本研究所纳入的指标涉及到肝功能、肾功能、血电解质及心脏血流动力学等指标，这些指标异常与HF的病理生理发展过程互为因果，最终导致HF患者预后差。

为了定量分析威胁心力衰竭患者生命的主要指标，本研究建立了多因素Cox比例风险模型，将所收集的指标带入模型中，最后筛选出6项增加死亡风险的因素：患者年龄大、住院时间长、空腹血糖高、血清总胆红素高，LVEF低、有并发症是预测患者死亡风险的独立危险因素，即年龄每增加1岁，死亡风险增加4%；住院天数每增加1d，死亡风险增加1.4%；LVEF每减少1%，死亡风险增加1.2%；每增加1个并发症死亡风险增加10.2%；空腹血糖每增加1mmol/L，死亡风险增加6%，总胆红素每增加1 μ mol/L，死亡风险增加0.4%。由于是多因素分析，因此其余变量指标虽然未能最终进入模型，但不能说明其对患者死亡风险没有影响，只是与以上几

项指标相比,其预测能力有限。既往国外对多项临床随机对照试验进行荟萃(meta)分析显示积极贫血治疗对HF患者的症状改善和终点事件有显著影响^[11],而本研究中,血红蛋白未能进入模型;另外NYHA心功能分级也未能最终进入模型,考虑可能与入选患者入院时的基础状态有关。

本研究虽然纳入了代表全身多个系统功能的指标,但是未重点深入分析某个系统功能异常对心功能的影响;其次,对HF诊断和预后具有重要价值的BNP未能纳入分析是本研究的不足之处。

综上所述,HF患者的总体死亡率高,预后欠佳,除年龄、病史、并发症及用药情况等基线情况外,LVEF、肝功能、血糖水平等指标可能是增加患者死亡风险的独立危险因素。由于是回顾性分析,且样本量较少,后期可考虑进行多个临床机构、长时间随访的大样本分析,将舒张性HF和收缩性HF的预后分开讨论。

【参考文献】

- [1] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure[J]. Chin J Cardiol, 2010, 38(3): 14. [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. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 14.]
- [2] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* ESC guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803–869.
- [3] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, *et al.* More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2001, 3(3): 315–322.
- [4] Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): e1–e82.
- [5] Fan HH, Shi HY, Jin W, *et al.* Effects of integrated disease management program on the outcome of patients with heart failure[J]. Chin J Cardiol, 2010, 38(7), 592–596. [范惠华, 史浩颖, 金 炜, 等. 三级医院心力衰竭门诊管理方案对患者预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(7): 592–596.]
- [6] Velavan P, Khan NK, Goode K, *et al.* Predictors of short term mortality in heart failure—insights from the Euro Heart Failure survey[J]. Int J Cardiol, 2010, 138(1): 63–69.
- [7] Eyre T, Littlewood T. Anaemia in congestive heart failure[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2013, 74(5): 252–257.
- [8] Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2011, 54(2): 86–96.
- [9] O’Connor CM, Gattis WA, Shaw L, *et al.* Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function[J]. Am J Cardiol, 2000, 86(8): 863–867.
- [10] Ekundayo OJ, Adamopoulos C, Ahmed MI, *et al.* Oral potassium supplement use and outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study[J]. Int J Cardiol, 2010, 141(2): 167–174.
- [11] Kotecha D, Ngo K, Walters JA, *et al.* Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials[J]. Am Heart J, 2011, 161(5): 822–831.

(编辑: 张青山)