

· 临床研究 ·

射血分数减低型心力衰竭患者容量负荷评估及应用

何 英, 廖深根, 王骁智*, 李新立

南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029

[摘要] **目的:**探讨射血分数减低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者容量状态的评估及其对预后评价的影响。**方法:**前瞻性连续纳入2017—2022年因诊断为HFrEF于南京医科大学第一附属医院心血管内科住院就诊的患者。采用估计的全身血浆容量(plasma volume, PV)对患者进行容量负荷状态的评估,并依据三分位数法将患者分为低、中、高容量负荷组。通过相关分析评估PV与经典的容量负荷标志物的相关性,Kaplan-Meier法绘制生存曲线,以及单因素及多因素COX回归分析射血分数减低型心力衰竭的容量负荷状态与预后的相关性。**结果:**研究共纳入233例患者,预估的PV为(4.26±1.08)L。PV与脑钠肽前体(pro B-type natriuretic peptide, proBNP)具有明确相关性;中位随访25个月后,90例患者发生心血管死亡和心衰恶化再入院,多因素校正年龄、收缩压、proBNP、肾功能、纽约心功能分级(NYHA分级)后,相对于容量负荷低组,容量负荷中组和高组与心血管死亡和心衰恶化再入院的风险分别比为1.78(0.94~3.36)和2.74(1.45~5.16)。**结论:**HFrEF患者高容量负荷状态是HFrEF患者预后的独立危险因素。

[关键词] 射血分数减低型心力衰竭;容量负荷;评估;预后

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)12-1663-05

doi:10.7655/NYDXBNS20231207

Evaluation and application of volume load in patients with heart failure with reduced ejection fraction

HE Ying, LIAO Shengen, WANG Xiaozhi*, LI Xinli

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the volume status and its impact on prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods:** Prospective and consecutive patients hospitalized in Department of Cardiology of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical hospital due to the diagnosis of HFrEF from 2017 to 2022 were enrolled. Estimated plasma volume (PV) was used to assess the patient's volume load status, and divide the patients into low, medium, and high-volume load groups based on tertiles methods. Correlation analysis was used to evaluate the correlation between PV and classic volume load markers; Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and both univariate and multivariable COX regression analysis were performed to evaluate the correlation between volume load status and prognosis of HFrEF. **Results:** This study included 233 patients with an estimated PV of (4.26 ± 1.08)L. There is a clear correlation between PV and pro B-type natriuretic peptide (proBNP). After a median follow-up of 25 months, 90 patients experienced cardiovascular death and worsening heart failure requiring readmission. After adjusting for multiple factors including age, systolic blood pressure, proBNP, renal function, and New York Heart Association (NYHA) grading, compared to the low-volume load group, the medium and high volume load group had a hazard ratio of 1.78 (0.94-3.36) and 2.74 (1.45-5.16), respectively, for cardiovascular death and worsening heart failure. **Conclusion:** The assessment of volume load status in patients with HFrEF shows that high-volume load is an independent risk factor for the prognosis of HFrEF patients.

[Key words] heart failure with reduced ejection fraction; volume load; evaluation; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(12):1663-1667]

[基金项目] 国家自然科学基金(81730106)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangxz@njmu.edu.cn

心血管疾病是我国居民死亡的首因^[1-3]。心力衰竭(heart failure, HF)是大多数器质性心脏病的最终结果^[4-5]。容量负荷增加是HF恶化的主要原因。充血程度越高,住院率和不良临床事件越高^[6]。缓解充血是HF患者治疗的基本目标。临床上评估容量负荷状态非常具有挑战性,但对HF患者具有重要的临床意义^[7]。

目前国内外评估容量负荷状态主要是根据有创性操作如中心静脉导管和右心导管检查进行^[8],那么如何无创性评价容量负荷状态显得尤为重要^[9]。射血分数减低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的病理生理特征为心排量减少,全身各脏器供血不足,更容易发生充血状态及恶性临床事件。那么有效评估容量状态并给予治疗就显得尤为重要。

研究发现采用无创性的血浆容量估计方法可以较为准确地评估心力衰竭患者的容量负荷状态^[10-11]。本研究拟采用该方法评估HFrEF患者容量负荷状态,并分析其对预后的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

纳入2017—2022年因HFrEF收治于南京医科大学第一附属医院的患者233例。纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁;符合心力衰竭诊断和治疗指南定义的HFrEF患者^[4]。排除标准:严重脏器功能不全;恶性肿瘤患者;认知功能障碍,痴呆患者;严重精神疾病患者;其他严重的不能控制的全身系统性疾病患者。本研究通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(2017-SR-086),所有纳入研究的患者均签署知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料

收集患者入院24 h内的临床特征数据及血清,收集数据包括人口学特征信息:姓名、年龄、性别、身高、体重;合并症信息:糖尿病、高血压、缺血性心脏病等;实验室检查:肾功能、血红蛋白、白蛋白、总胆固醇、总甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、B型脑利钠肽前体(pro B type natriuretic peptide, proBNP)等;心超在入院48 h内进行。所有患者入院后均给予指南规定的标准化心衰治疗方案,自出院后每半年进行1次随访(访视或电话)。随访临床终点事件为心血管死亡和心力衰竭恶化再入院。所有血样的采集,身高和体重均有本院护理人员经标准化培

训后进行。

1.2.2 容量负荷评价方法

血浆容量(plasma volume, PV)是Duarte等^[6]于2015提出的全身血浆容量的评估方法。具体方法为: $PV=100 \times (1 - \text{红细胞容积}) / \text{血红蛋白}(\text{g/dL})$ 。分组采用等分位法,将计算出来的PV根据三分位数分为低、中、高容量负荷组。

1.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS24.0统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$)表示,计数资料用频数及百分比表示。各组间的比较:符合正态分布的连续性变量采用单因素方差分析;不符合正态分布的连续型变量采用非参数检验。Kaplan-Meier(KM)法用于绘制生存曲线图,组间比较采用Log-rank检验。单因素及多因素Cox比例风险回归模型(逐步向前法,单因素变量 $P < 0.1$ 进入模型,多因素校正后 $P > 0.1$ 排除出模型)来确定HFrEF患者心血管死亡和心衰恶化再入院的独立预测因子, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

研究共纳入233例符合纳排标准的患者。年龄为 (55 ± 15) 岁,其中173例(74.2%)为男性。分组后临床特征见表1。容量负荷高组通常年龄更大,女性比例更高,收缩压、舒张压更低,总胆固醇、proBNP更高,体重指数更低。

2.2 容量负荷状态与生物学标志物的关系

图1为通过散点图的线性拟合分析血浆容量与log₁₀转化后的proBNP浓度的相关性。结果显示,血浆容量与proBNP浓度具有较好的相关性(回归系数 $\beta=0.13$,95%CI为0.06~0.19, $P < 0.001$)。

2.3 容量负荷状态与HFrEF预后的相关性

KM生存曲线分析发现,相比低容量负荷组,中、高容量负荷组心血管死亡和心衰恶化再入院发生率更高(Log-rank $P < 0.001$,图2)。

Cox单因素回归分析发现,年龄、收缩压、proBNP、肾功能、NYHA分级和容量负荷可能为HFrEF患者心血管死亡和心衰恶化再入院的危险因素。多因素校正后发现,高容量负荷状态为HFrEF患者心血管死亡和心衰恶化再入院的独立预测因子(HR风险比:2.74,95%CI:1.45~5.16, $P=0.002$)。此外,年龄、收缩压、proBNP、肾功能和NYHA心功能分级

表1 临床基线特征表
Table 1 Baseline of clinical characteristics

指标	低容量负荷组 (PV<3.77, n=77)	中容量负荷组 3.77≤(PV<4.63, n=78)	高容量负荷组 (PV≥4.63, n=78)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.8 ± 14.5	54.0 ± 15.5	60.5 ± 13.5	<0.001
男[n(%)]	71(92.2)	60(76.9)	42(53.8)	<0.001
高血压[n(%)]	32(42.1)	28(35.9)	25(32.5)	0.456
糖尿病[n(%)]	12(15.8)	12(15.4)	19(24.7)	0.246
缺血性心力衰竭[n(%)]	10(13.2)	9(11.5)	16(20.8)	0.232
吸烟[n(%)]	37(48.7)	28(35.9)	29(37.7)	0.218
NYHA分级[n(%)]				0.216
2	33(43.0)	26(33.3)	22(27.8)	
3	37(48.1)	40(51.2)	41(52.8)	
4	7(9.0)	12(15.4)	15(19.4)	
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	85.2 ± 20.8	81.9 ± 18.2	81.0 ± 15.2	0.321
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	123.6 ± 22.3	114.9 ± 17.2	109.6 ± 17.8	<0.001
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.8 ± 15.1	73.6 ± 11.4	69.9 ± 12.2	<0.001
钾(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.83 ± 0.44	3.90 ± 0.38	3.92 ± 0.42	0.341
钠(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	140.2 ± 2.4	140.5 ± 3.1	140.1 ± 3.2	0.696
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.3 ± 4.7	38.0 ± 5.4	36.4 ± 6.2	0.076
肌酐[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	87.8(73.1, 102.8)	81.7(72.6, 104.7)	81.8(62.3, 95.0)	0.184
总胆红素($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	21.4 ± 11.2	18.1 ± 8.8	18.2 ± 11.9	0.093
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.54 ± 1.21	3.95 ± 1.15	3.80 ± 1.29	<0.001
血尿酸($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	511 ± 145	486 ± 159	447 ± 164	0.039
血红蛋白(g/dL, $\bar{x} \pm s$)	16.2 ± 1.2	13.9 ± 0.6	12.0 ± 1.2	<0.001
血红蛋白容积(% , $\bar{x} \pm s$)	47.9 ± 4.0	42.6 ± 2.0	36.3 ± 3.4	<0.001
proBNP[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	2 048(596, 3 945)	2 293(956, 7 775)	5 156(1 687, 8 349)	<0.001
射血分数(% , $\bar{x} \pm s$)	31.9 ± 8.6	31.7 ± 8.8	32.6 ± 8.3	0.821
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	27.1 ± 5.3	25.2 ± 4.7	22.7 ± 4.3	<0.001
螺内酯[n(%)]	24(31.6)	28(35.9)	14(18.2)	0.040
ACEI/ARB/ARNI[n(%)]	62(81.6)	59(75.6)	56(72.7)	0.420
β 受体阻断剂[n(%)]	73(94.8)	68(87.2)	67(89.3)	0.154
阿司匹林[n(%)]	31(40.8)	28(35.9)	37(48.1)	0.304

NT-proBNP: 脑钠肽前体; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂; ARNI, 血管紧张素受体/脑啡肽酶抑制剂。

均为HFrEF患者心血管死亡和心衰恶化再入院的独立预测因素(表2)。

3 讨论

本研究纳入射血分数减低型心力衰竭患者, 评估其容量负荷状态及其对预后的影响, 发现容量负荷与proBNP有较好的相关性, 容量负荷状态可以独立预测射血分数减低型心力衰竭患者心血管死亡和心衰恶化再入院事件。

呼吸困难、运动不耐受和肺静脉扩张是心力衰竭的主要特征, 主要是由于过度神经激素激活导致, 并可通过升高心内充盈压力引起全身和肺动脉

充血^[12]。心力衰竭主要原因为充血, 而不是心输出量低。虽然有创的血液动力学监测在容量管理及重症患者治疗上得到了充分的临床应用^[13-14], 但是对于门诊和普通病房患者, 容量负荷的监测和管理尚缺乏工具。对于自然人群, 容量负荷的评估对于预测死亡事件和心衰事件的发生同样重要^[15-16]。

每日体重变化通常用于反映容量负荷的波动, 是临床上施行的最简单易行的方法。但受体型和饮食等影响, 个体差异较大^[17]。只有当患者的干重已知时才准确。此外, 体重减轻与更糟糕的结果如恶病质有关, 而不是容量负荷下降, 因此在监测容量负荷状态时可能会产生误导。而水肿、肺部啰音

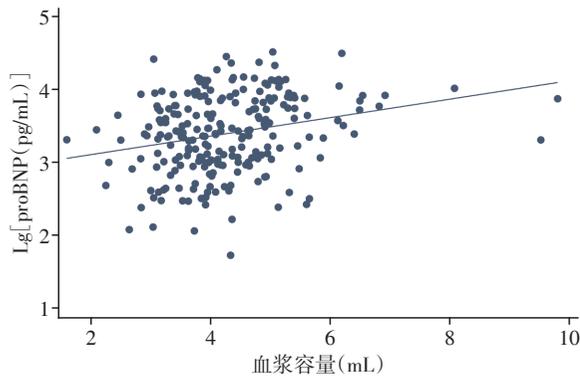


图1 血浆容量与proBNP水平的相关性分析

Figure 1 Analysis of the correlation between plasma volume and proBNP levels

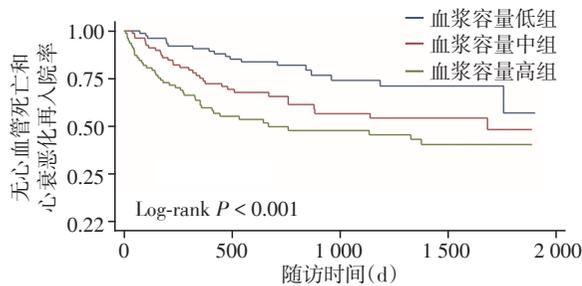


图2 HFrEF患者不同容量负荷状态的生存曲线

Figure 2 Survival curves of HFrEF patients with different volume load status

和颈静脉充盈等体征通常在容量负荷明显时才出现,敏感性欠佳^[18]。在本研究中,容量负荷较高的患者有NYHA心功能分级增高的趋势,虽然无统计学意义。

既往一项分析报告指出,容量负荷状态评估的血浆容量与侵入性测量的左心室舒张末期压力相关,血浆容量主要与充血相关的左心血液动力学指标相关^[19]。种种证据表明,容量状态除了作为传统的常规临床评估外,还可以是评估患者充血状态并预测心力衰竭患者预后的重要方法。临床应用上,作为容量负荷评估方法的血浆容量,在心衰患者的管理中尤为重要。由于临床体征和症状的不可靠性,可以根据血浆容量针对个别患者的需求调整利尿剂剂量。血红蛋白和红细胞压积估计容量负荷是临床实践中一种可用的低成本、易于测量的替代方法。

本研究有如下不足:首先,作为无创性容量负荷评价方法,缺乏血液动力学相关数据;其次,本研究为单中心研究,仍需多中心大样本研究进一步验证其结论。

综上,作为一种简单易行的容量评估方法,血浆容量在射血分数减低型心力衰竭患者中具有重

表2 容量负荷与射血分数减低型心力衰竭心血管死亡和心衰恶化再入院单因素及多因素Cox回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of volume load and cardiovascular death and readmission for worsening heart failure in HFrEF

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
男	0.72(0.45~1.13)	0.151	—	—
年龄	1.03(1.01~1.04)	0.001	0.66(0.50~0.87)	0.003
血钠	0.95(0.88~1.01)	0.119	—	—
血钾	1.01(0.62~1.66)	0.966	—	—
血尿酸	1.00(1.00~1.003)	0.060	—	—
高血压	0.75(0.48~1.17)	0.205	—	—
糖尿病	0.99(0.59~1.69)	0.983	—	—
收缩压	0.97(0.96~0.99)	<0.001	0.99(0.97~1.00)	0.024
射血分数	0.98(0.95~1.01)	0.134	—	—
Lg(NT-proBNP)	3.72(2.36~5.87)	<0.001	2.08(1.22~3.54)	0.007
肌酐	1.06(1.02~1.09)	0.001	1.06(1.01~1.11)	0.010
NHYA 分级				
2级	1.00	—	1.00	—
3级	2.58(1.49~4.44)	0.001	1.87(1.04~3.38)	0.035
4级	3.48(1.77~6.82)	<0.001	1.74(0.81~3.76)	0.159
容量负荷				
低	1.00	—	1.00	—
中	1.95(1.09~3.49)	0.024	1.78(0.94~3.36)	0.076
高	3.09(1.77~5.39)	<0.001	2.74(1.45~5.16)	0.002

NT-proBNP:N末端脑钠肽前体。

要临床应用价值。

[参考文献]

- [1] 张文娜,朱浩,王晓东.血管周围脂肪与心血管疾病的研究进展[J].南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(5):725-731
- [2] 国家心血管病医疗质量控制中心,国家心血管病专家委员会.2022年中国心血管病医疗质量概述[J].中国循环杂志,2023,38(5):482-495
- [3] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(25):2361-2371
- [4] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1):4-131
- [5] 于越,许菲,周芳,等.沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭患者的回顾性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(5):697-701
- [6] DUPONT M, MULLENS W, TANG W H. Impact of systemic venous congestion in heart failure [J]. Curr Heart Fail Rep, 2011, 8(4):233-241
- [7] LIN Y, XUE Y, LIU J, et al. Prognostic value of estimated plasma volume in patients with chronic systolic heart failure[J]. J Investig Med, 2021, 69(2):338-344
- [8] 陈萍.中心静脉压在评估血液透析患者容量状态中的应用[D].济南:山东大学,2011
- [9] 杨杰孚,李莹莹.从《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》看容量管理[J].临床药物治疗杂志,2019,17(10):10-14
- [10] DUARTE K, MONNEZ J M, ALBUISSON E, et al. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(11):886-893
- [11] 汝奎,武冰琳,姚鹏.血浆容量预测慢性收缩性心力衰竭患者的预后价值[J].实用临床医药杂志,2021,25(18):116-119
- [12] 闻静,孔一慧,李为民.心力衰竭与容量负荷评估研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(9):1135-1137
- [13] 徐斌. PICCO技术在重症患者血流动力学监测的临床研究[D].桂林:桂林医学院,2022
- [14] 曹晴,张浩,张海锋,等.心力衰竭患者行漂浮导管术的安全性评价[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(10):1421-1423
- [15] TANAKA A, IMAI T, TOYODA S, et al. Long-term observation of estimated fluid volume reduction after the initiation of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a sub-analysis from a randomized controlled trial (PROTECT)[J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1):152
- [16] MARAWAN A, QAYYUM R. Estimated plasma volume and mortality: analysis from NHANES 1999 - 2014 [J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(9):1148-1154
- [17] CHAUDHRY S I, WANG Y, CONCATO J, et al. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure [J]. Circulation, 2007, 116(14):1549-1554
- [18] STEVENSON L W, PERLOFF J K. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure[J]. JAMA, 1989, 261(6):884-888
- [19] KOBAYASHI M, HUTTIN O, DONAL E, et al. Association of estimated plasma volume status with hemodynamic and echocardiographic parameters [J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(8):1060-1069

[收稿日期] 2023-07-20
(本文编辑:唐震)