

• 心力衰竭 •

急性心力衰竭患者发生 1 型心肾综合征
的风险预警评分*王银娜^{1△} 赵桐¹ 程虹¹ 湛贻璞¹

[摘要] 目的:创建并验证急性心力衰竭(AHF)患者发生 1 型心肾综合征(CRS)的预警评分。方法:对 1 709 例 AHF 病例进行回顾性分析,随机选取 60% 的病例(1 010 例)进行 Logistic 回归分析并创建预警评分,其余 40% (699 例)进行验证。结果:AHF 患者 1 型 CRS 的发病率为 32.2%。年龄 ≥ 70 岁、反复心力衰竭史、收缩压 < 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、血钠 < 130 mmol/L、心功能 IV 级、蛋白尿、基线血肌酐(SCr) ≥ 104 μ mol/L 及静脉呋塞米最大日剂量 ≥ 80 mg/d 是 1 型 CRS 发生的独立危险因素。依据各危险因素 β 偏回归系数并结合临床建立预警评分,评分最佳诊断分界点为 8 分, ≥ 8 分的患者 1 型 CRS 发病率较 < 8 分患者显著增加(55.1% : 18.0%, $P < 0.01$)。经验证该预警评分具有较好的鉴别力及校准度。结论:本研究所创建的预警评分能有效地预测 AHF 患者 1 型 CRS 的发生,可供临床应用。

[关键词] 急性心力衰竭;心肾综合征;急性肾损伤;危险因素;评分

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.06.013

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Prediction risk score for type 1 cardiorenal syndrome
in patients with acute heart failure

WANG Yinna YUE Tong CHENG Hong CHEN Yi pu

(Department of Nephrology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100029, China)

Corresponding author: CHENG Hong, E-mail: chenghong65@medmail.com.cn

Abstract Objective: To derive and validate a prediction score for type 1 cardiorenal syndrome (CRS) in patients with acute heart failure (AHF). **Method:** The hospital medical records of 1 709 patients with AHF were reviewed. The patients were randomly divided into derivation dataset (accounting for 60% cases) and validation dataset (40% cases). A multivariate logistic regression analysis was undertaken to derive a prediction score. **Result:** Type 1 CRS developed in 32.2% of patients with AHF. Factors independently associated with the risk of type 1 CRS included: ≥ 70 years of age, ≥ 3 times of heart failure history, systolic blood pressure < 90 mmHg, serum sodium < 130 mmol/L, heart functional class IV, proteinuria, SCr ≥ 104 μ mol/L, and intravenous furosemide dose ≥ 80 mg/d. A prediction score for type 1 CRS was derived based on the β coefficient of each risk factor. Patients with ≥ 8 points would be considered at high risk for development of type 1 CRS (55.1% incidence vs 18% in those with < 8 points, $P < 0.01$). Both the derivation and validation datasets showed adequate discrimination and good calibration. **Conclusion:** This clinical prediction score may effectively predict type 1 CRS in the patients with AHF.

Key words acute heart failure; cardiorenal syndrome; acute kidney injury; risk factor; score

随着人口老龄化和高血压、糖尿病、冠心病等疾病的发病率逐渐升高,急性心力衰竭(AHF)及其导致的 1 型心肾综合征(CRS)的发病率也逐年增加,文献报道 AHF 患者中 1 型 CRS 的发病率为

27%~45%^[1]。其发生显著延长了患者的住院时间,增加了再住院率和死亡率,是影响预后的独立预测因子。因此,对 CRS 进行早期预警、积极防治十分重要。至今国外对其风险的预警评分报道不多,而国内尚无。为此,本研究拟对 AHF 患者的 1 型 CRS 危险因素进行分析,并创建和验证一个预警评分。

1 对象与方法

1.1 对象

依据国际疾病分类第 10 版,将北京安贞医院

* 基金项目:首都特色临床医学应用发展项目(No: D101100050010017);首都卫生发展科研专项(No: 首发 2011-2006-07)

¹首都医科大学附属北京安贞医院肾内科(北京,100029)

[△]现工作于首都医科大学附属复兴医院肾内科

通信作者:程虹, E-mail: chenghong65@medmail.com.cn

2004-01-01—2011-08-31 出院诊断临床疾病代码为 I50.102(急性左心衰竭)、I50.106(左心衰竭)、I50.107(左心衰竭合并急性肺水肿)、I50.902(心功能不全)、I50.903(急性心功能衰竭)、I50.904(急性心力衰竭)、I50.908(心功能Ⅲ级)、I50.910(心功能Ⅳ级)及 I50.911(心力衰竭)的病例进行连续筛选,排除不符合标准病例后,共纳入 AHF 病例 1 709 例。纳入标准:依据欧洲心力衰竭诊断及治疗指南进行诊断,新发急性心力衰竭及慢性心功能不全急性加重(本研究指 2 周内心功能恶化达 NYHA 分级Ⅲ~Ⅳ级)病例均被纳入。排除标准:年龄<18 岁;住院时间<2 d 或资料不全;住院期间行心脏手术或对比剂检查;住院期间发生感染中毒性休克或失血性休克等并发症;终末期肾脏病或已行透析治疗。

1.2 方法

1.2.1 病历资料摘录 摘录患者入院时的一般资料、既往病史、住院期间实验室指标及院内 AHF 治疗相关用药。袢利尿剂应用记录住院期间静脉袢利尿剂最大日剂量,并以等量呋塞米剂量表示(1 mg 布美他尼 $\approx$ 20 mg 托拉塞米 $\approx$ 40 mg 呋塞米)。发生 1 型 CRS 患者仅记录之前的病历资料。

1.2.2 病例分组 采用统计软件将患者随机分为两部分,其中 60% 病例(1 010 例)为模型组,40% 病例(699 例)为验证组。并根据患者住院期间是否出现急性肾损害(AKI)又分为 1 型 CRS 组和非 1 型 CRS 组。AKI 参考“急性肾损害网”(AKIN)制定的标准进行诊断,即 48 h 内血清肌酐(SCr)上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或 $\geq 50\%$ 。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件,连续变量呈正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者以中位数及四分位间距表示;分类变量以百分数表示。两组间连续变量比较采用独立样本 t 检验或秩和检验,分类变量比较采用 χ^2 检验。组间比较 $P < 0.01$ 的分类变量被纳入多元 Logistic 回归分析,但病例缺失大于 15% 的变量不纳入统计。采用受试者操作特征曲线(ROC)下面积及 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来分别检验预警评分的分辨力及校准度。

2 结果

2.1 基本资料

纳入研究的 1 709 例病例中,男 950 例,女 759 例,年龄中位数为 72(63,77)岁。1 型 CRS 发病率达 32.2%,其中 71.2% 发生在入院 1 周内。1 型 CRS 组患者较非 1 型 CRS 组患者的住院时间显著延长[14.0(9.0,22.0)d : 11.0(7.0,16.0)d, $P < 0.01$],全因死亡率显著升高(16.5% : 1.9%, $P < 0.01$)。

2.2 单因素分析

模型组中 1 型 CRS 病例与非 1 型 CRS 病例组

间比较筛选出的变量($P < 0.01$)包括:①年龄;②既往病史:既往反复心力衰竭(≥ 3 次)、慢性肾脏病、高血压、糖尿病、外周动脉疾病史;③入院时病情:有无低血压($< 90 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)、血压升高($\geq 160 \text{ mmHg}$)、心功能分级、SCr、血红蛋白、血钠浓度、血钾浓度、血总二氧化碳、有无尿蛋白、血浆白蛋白(Alb)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、N 末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)和肌钙蛋白 I(cTnI)水平;④发生 1 型 CRS 前的用药情况:发生 CRS 前静脉袢利尿剂应用的最大日剂量,及是否应用静脉硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、二氢吡啶类钙离子拮抗剂、噻嗪类利尿剂及强心剂。

2.3 多因素分析及预警评分建立

以是否发生 1 型 CRS 为因变量,上述因素为自变量进行多元 Logistic 回归分析。其中 hs-CRP、NT-proBNP 和 cTnI 3 项指标的病例缺失率大于 15% 而未被纳入统计。依据偏回归系数 β 并结合临床对各危险因素进行权重和评分^[2](表 1)。模型组的 ROC 曲线下面积为 0.76(95%CI: 0.73~0.79),Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2 = 1.86, P = 0.98$ 。依据评分将模型组病例分为极低危(4 分)、低危(4~7 分)、中危(8~11 分)、高危(12~15 分)和极高危 5 组(≥ 16 分),其 1 型 CRS 发生率分别为 13.5%、22.0%、43.3%、66.1% 和 82.4%。依据约登指数(敏感度+特异度-1),此预警评分的最佳预测分界点为 8 分(敏感度 70.0%,特异度 70.6%),评分 ≥ 8 分的患者(占 43.2%)1 型 CRS 发病率较评分 < 8 分的患者显著增加(55.1% : 18.0%, $P < 0.01$)。

表 1 急性心力衰竭患者发生 1 型 CRS 的预警评分

Table 1 Prediction risk score for type 1 cardiorenal syndrome in patients with acute heart failure

危险因素	β	OR(95%CI)	P 值	评分
年龄 ≥ 70 岁	0.75	2.13(1.53,2.97)	0.001	3
收缩压 $< 90 \text{ mmHg}$	0.95	2.58(1.05,6.37)	0.040	4
血钠 $< 130 \text{ mmol/L}$	0.53	1.71(1.01,2.88)	0.045	2
心功能Ⅳ级	0.42	1.52(1.10,2.10)	0.011	2
既往反复心衰(≥ 3 次)	0.74	2.09(1.31,3.33)	0.002	3
蛋白尿	0.40	1.49(1.04,2.14)	0.029	2
SCr ^{a)}				
104~176 $\mu\text{mol/L}$	1.14	3.11(2.23,4.35)	0.001	5
177~264 $\mu\text{mol/L}$	1.52	4.56(2.56,8.12)	0.001	7
$\geq 265 \mu\text{mol/L}$	2.10	8.17(3.87,17.26)	0.001	10
静脉注射呋塞米				
80~159 mg/d	0.67	1.96(1.16,3.30)	0.012	3
$\geq 160 \text{ mg/d}$	1.62	5.06(2.00,12.81)	0.001	8

^{a)} 北京安贞医院 SCr 正常高限为 $103 \mu\text{mol/L}$ 。

2.4 预警评分的验证

验证组预警评分的 ROC 曲线下面积为 0.76 (95%CI:0.72~0.80), Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2=12.44$, $P=0.13$ 。同模型组相似,此预警评分具有足够的鉴别力和良好的校准度。

3 讨论

1 型 CRS 是 AHF 常见并发症。本研究以 2007 年 AKIN 制定的 AKI 诊断标准为依据,通过对 1 709 例 AHF 病例回顾性分析,首次在国内创建并验证了 1 型 CRS 的预警评分。

与以往报道一致,本研究显示,AHF 患者基线 SCr 升高是 1 型 CRS 发生的独立危险因素,且 SCr 升高程度与 1 型 CRS 发生风险平行^[3]。此外,本研究中尿蛋白也是 1 型 CRS 的独立危险因素,尿蛋白阳性患者发生 1 型 CRS 的风险是阴性患者的 1.49 倍。这在既往报道中未见。SCr 升高或尿蛋白阳性的患者均可能具有潜在的肾脏储备力下降风险,因此 AHF 时更易出现肾功能恶化。

本研究发现静脉呋塞米剂量 ≥ 80 mg/d 是 1 型 CRS 的独立危险因素之一, ≥ 160 mg/d 时,发生 1 型 CRS 的风险是未用袢利尿剂患者的 5.1 倍。这与 Peacock 等^[4]的研究一致。大剂量袢利尿剂可能通过减少有效循环血量,激活肾素-血管紧张素-醛固酮及交感神经系统而导致肾脏损害,GFR 降低^[5]。大剂量袢利尿剂导致肾功能恶化,而肾功能恶化又常需要更大剂量袢利尿剂才能利尿,因而形成恶性循环,在老年人、肾功能不全患者中更易如此。

本研究显示,低钠血症与 AKI 的发生显著相关,严重心力衰竭可导致有效循环血容量不足,肾灌注减少,血儿茶酚胺、肾素-血管紧张素及血管加压素分泌增加,进而引起口渴多饮、自由水排泄减少,导致低钠血症。这与既往研究报道一致^[3,6]。此外,收缩压 < 90 mmHg 较常发生于心力衰竭严重的患者,既往反复心力衰竭的患者心力衰竭程度往往相对严重,并可能会出现更多并发症。严重心力衰竭及低血压常引起有效循环血容量不足及肾灌注降低,易诱发 AKI。而高龄患者(本研究 ≥ 70 岁)肾脏出现退行性变,储备力降低,并常合并一些慢性肾脏病,因而也是 AHF 患者发生 1 型 CRS 的预测因子。

发生 1 型 CRS 的危险因素在以往多个研究中已有报道,但关于其预警评分的研究甚少。Forman 等(2004 年)的预警评分将既往有心力衰竭病史、糖尿病病史、入院收缩压 > 160 mmHg 评为 1 分,将基线 SCr $133 \sim 220$ mmol/L 评为 2 分,基线 SCr ≥ 221 mmol/L 评为 3 分。但其纳入的研究对象未区分急性及慢性心力衰竭;同时,这一研究也未对其建立的预警评分进行验证。而新近 Breidthardt 等(2011 年)

对这一预警评分进行的外部验证显示,其鉴别力欠佳(ROC 曲线下面积 0.65)。该预警评分将院外应用利尿剂史、既往慢性肾脏病史及血清重碳酸氢盐 < 21 mmol/L 各评为 1 分,但这一预警评分的预警效果不理想,高分患者 1 型 CRS 发病率并不相应升高,评分为 1 分的患者 1 型 CRS 发病率为 18.7%,而评分为 2 分的患者发病率却为 17.9%。此外,高危患者仅有 29% 最终发生 1 型 CRS。且作者也未对这一预警评分进行验证。

本研究通过大样本回顾分析,创建并验证了 AHF 患者发生 1 型 CRS 的预警评分,模型组及验证组的 ROC 曲线下面积均为 0.76, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 P 值分别为 0.98 和 0.13,表明这一预警评分具有足够的鉴别力和较好的校准度。临床工作中可利用这一预警评分对 AHF 患者进行 1 型 CRS 危险评分,对评分 ≥ 8 分的患者尽早给予积极治疗,可能会有利于防止 1 型 CRS 发生。

本研究存在如下一些局限:首先,验证组及模型组病例均来自同一医院且为回顾性研究,缺乏外部验证;再者,研究仅限于对 AHF 患者住院近期发生 1 型 CRS 的预测,未对其远期预后进行检测;最后,本研究评分为 0 分的患者仍有 10.1% 发生了 1 型 CRS,提示尚有潜在危险因素未被纳入。

(致谢:特对本院心内科、呼吸内科及急诊重症监护病房对本研究做出的贡献致谢;并向北京市心肺研究所赵冬研究员及刘静研究员对本文统计学工作的指导致谢。)

参考文献

- [1] RASTOGI A, FONAROW G C. The cardiorenal connection in heart failure [J]. Curr Cardiol Rep, 2008, 10: 190-197.
- [2] FORTESCUE E B, KAHN K, BATES D W. Development and validation of a clinical prediction rule for major adverse outcomes in coronary bypass grafting [J]. Am J Cardiol, 2001, 88:1251-1258.
- [3] CHITTINENI H, MIYAWAKI N, GULIPELLI S, et al. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure [J]. Am J Nephrol, 2007, 27: 55-62.
- [4] PEACOCK W F, COSTANZO M R, DE MARCO T, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry[J]. Cardiology, 2009, 113: 12-19.
- [5] WALDUM B, OS I. The cardiorenal syndrome: what the cardiologist needs to know[J]. Cardiology, 2013, 126:175-186.
- [6] ARONSON D, DARAWSHA W, PROMYSLOVSKY M, et al. Hyponatraemia predicts the acute (type 1) cardio-renal syndrome [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16:49-55.

(收稿日期:2013-11-24)