

血尿素氮与肌酐比值评估急性心力衰竭患者长期预后的临床价值*

祝绪¹ 廖深根¹ 王凯¹ 郑旭辉¹ 张丽¹ 周艳丽¹ 程思源¹ 陆心怡¹ 李新立¹

【摘要】 目的:探究血尿素氮与肌酐比值(blood urea nitrogen to creatinine ratio, BUN/Cr)与急性心力衰竭(心衰)患者长期预后的相关性。**方法:**前瞻性分析 2012 年至 2016 年纳入本研究的 462 例因急性心衰发作于南京医科大学第一附属医院住院的患者。根据入院时 BUN/Cr 的四分位间距,将全部患者分为 4 组:Q1 组(BUN/Cr<17.00, 114 例)、Q2 组(17.00≤BUN/Cr<20.73, 116 例)、Q3 组(20.73≤BUN/Cr<25.08, 116 例)及 Q4 组(BUN/Cr≥25.08, 116 例),并随访至 2018 年 12 月,定义主要终点事件为全因死亡,评估 4 组患者之间长期病死率有无差异,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。对所有影响患者预后的变量行单因素分析,并将 P<0.05 的变量纳入 Cox 回归模型,对有可能影响患者预后的变量行亚组分析。**结果:**中位随访时间 2.8[1.5, 3.8]年,197 例(42.6%)患者死亡,其中 Q1 组 37 例(18.8%),Q2 组 52 例(26.4%),Q3 组 47 例(23.9%),Q4 组 61 例(31.0%)。随 BUN/Cr 增加,全因死亡发生率增加,4 组间累积生存率差异有统计学意义(Log-rank; P=0.001)。多因素分析后,Cox 回归模型显示,Q4 组(BUN/Cr≥25.08)患者病死率是 Q1 组(BUN/Cr<17.00)患者的 2.30 倍[HR=2.30(1.40~3.79), P=0.001]。**结论:**BUN/Cr 与急性心衰患者不良预后相关,是全因死亡的独立预测因素。

【关键词】 急性心力衰竭;血尿素氮与肌酐比值;病死率

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.016

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Clinical value of blood urea nitrogen to creatinine ratio in evaluating long-term prognosis in patients with acute heart failure

ZHU Xu LIAO Shengeng WANG Kai ZHENG Xuhui ZHANG Li
ZHOU Yanli CHENG Siyuan LU Xinyi LI Xinli

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210000, China)

Corresponding author: LI Xinli, E-mail: xinli3267@yeah.net

Abstract Objective: To investigate the correlation between blood urea nitrogen to creatinine ratio (BUN/Cr) and long-term prognosis in patients with acute heart failure (AHF). **Method:** This prospective study was conducted to analyze 462 patients admitted to the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University for acute heart failure from 2012 to 2016. According to the interquartile range of admission BUN/Cr, all patients were divided into 4 groups: Q1 group (BUN/Cr<17.00, n=114), Q2 group (17.00≤BUN/Cr<20.73, n=116), Q3 Group (20.73≤BUN/Cr<25.08, n=116) and Q4 group (BUN/Cr≥25.08, n=116). All patients were followed up until March 2019. The primary endpoint event was defined as all-cause death. Then, the Kaplan-Meier survival curve was drawn to evaluate whether there was a difference in long-term mortality between the four groups of patients. Univariate analysis was performed on all variables that affected patient outcomes. A variable of P<0.05 was included in the Cox regression model. **Result:** The median follow-up time was 2.8[1.5, 3.8] years. The 197 patients (42.6%) died, including 37 patients (18.8%) in the Q1 group, 52 patients (26.4%) in the Q2 group, 47 patients (23.9%) in the Q3 group, and 61 patients (31.0%) in the Q4 group. With the increase of BUN/Cr, the incidence of all-cause mortality increased, and the cumulative survival rate among the four groups was significantly different (Log-rank; P=0.001). After multivariate analysis, Cox regression model showed that the mortality rate of patients in Q4 group (BUN/Cr≥25.08) was 2.30 times higher than that of Q1 group (BUN/Cr<17.00) [HR=2.30(1.40-3.79), P=0.001]. In the subgroup analysis, there was a significant interaction between BUN/Cr and left ventricular ejection fraction (P=0.017) and between BUN/Cr and diabetes (P=0.027). **Conclusion:** The ratio of blood urea nitrogen to creatinine is associated with poor prognosis in patients with acute heart failure and is an independent predictor of all-cause mortality.

Key words acute heart failure; blood urea nitrogen and creatinine ratio; mortality

* 基金项目:国家“十二五”科技支撑计划课题(No: 2011BAI1B08);江苏省六大高峰人才项目(No: 2014-WSN-008)

¹南京医科大学第一附属医院心内科(南京, 210000)

通信作者:李新立, E-mail: xinli3267@yeah.net

心力衰竭(心衰)目前仍是全球性公共卫生问题。欧洲心脏病学会整合了来自 51 个国家的数据,并发现 10 亿患者中有超过 1500 万例心衰患者^[1]。尽管近些年心衰的病死率有所下降,但仍是心源性死亡的重要原因之一。急性心衰多由慢性心衰急性加重、急性心肌坏死和(或)损伤、急性血流动力学障碍所致^[2],具有病情危重、进展快等特点,常危及生命,需紧急救治。因而,国内外一直有许多关于心衰预后指标的相关研究^[3-5]。其中多项研究表明^[6-8],肾功能相关指标与心衰患者长期预后密切相关。

肾功能是指肾脏排泄体内代谢产物,维持机体钾、钠、钙等电解质的稳定及酸碱平衡的功能,肾功能指标包括血尿素氮与肌酐比值(blood urea nitrogen to creatinine ratio, BUN/Cr)、血尿酸、尿蛋白等。血尿素氮和肌酐均是公认的肾脏指标,并且均已被证实与急性心衰患者的预后有关^[7,9-10]。由于心衰患者心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,导致肾脏灌注不足^[11],进而以致肾前性肾脏损害,这样不仅降低了肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),而且增加了水和钠的重吸收^[12],从而减少了尿素排泄。肌酐作为评估肾功能最重要的指标之一,不被肾小管重新吸收,而尿素氮(BUN)在肾小管中被部分重吸收。由于这种重吸收受肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RASS)和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的调节^[13],因而 BUN/Cr 是反映神经激素活性的有效指标,其对心衰患者预后可能具有预测价值。

然而,在中国人群中,既往研究多分析肾功能相关指标与心衰的相关性^[14-15],而 BUN/Cr 是否会增加急性心衰患者不良事件的风险尚不清楚。因此,本研究的目的是前瞻性分析 BUN/Cr 与急性心衰患者长期预后的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为前瞻性队列研究,纳入 2012-04—2016-05 于南京医科大学第一附属医院住院治疗的急性心衰患者 462 例。急性心衰诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》。所有纳入本研究的患者年龄在 18 岁以上,具有急性心衰相关症状及体征,辅助检查支持急性心衰诊断。排除需常规透析治疗的终末期肾病、活动性胃肠道出血、恶性肿瘤、认知障碍、严重精神疾病及不受控制的全身性疾病的患者。

本研究遵循赫尔辛基宣言及临床实践原则,并已获得南京医科大学第一临床医学院/江苏省人民医院医学伦理委员会批准(批准号:2011-SR-012)。每个参与研究的患者均签署了知情同意书。本研

究已在中国临床试验注册中心注册(注册号为 ChiCTR-ONC-12001944)。

1.2 分组

根据入院 BUN/Cr 的四分位数,将 462 例急性心衰患者分为 4 组:Q1 组(BUN/Cr<17.00, 114 例)、Q2 组(17.00≤BUN/Cr<20.73, 116 例)、Q3 组(20.73≤BUN/Cr<25.08, 116 例)及 Q4 组(BUN/Cr≥25.08, 116 例)。

1.3 资料收集和随访

在患者住院 24 h 内,收集血样、人口学特征、生化等实验室指标、心电图信息、超声心动图信息、急性心衰病因学以及其他伴随疾病等资料。尿素、肌酐等生化指标均由我院实验室采用 AU 5800 全自动生化分析仪测定,心脏二维超声均采用美国 GE 公司的 Vivid E9 彩色多普勒超声仪测定。血尿素氮、平均动脉压采用以下公式计算:血尿素氮(mg/dl)=尿素(mmol/L)×2.8;平均血压(mm-Hg)=舒张压+(收缩压-舒张压)×1/3。根据 CKD-EPI(慢性肾脏疾病流行病学合作)公式计算估计肾小球滤过率(eGFR)。每 3 个月对所有患者通过电话或门诊随访,从入院时随访至 2018 年 12 月,中位随访时间 2.8 年,在随访期间均接受标准治疗。

主要终点事件:随访期间内发生的院内或院外的全因死亡。

1.4 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 24.0、MedCalc 15.8 及 Stata 14.0 统计软件进行分析。符合正态分布的连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的连续性变量采用中位数±四分位间距表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。分类变量采用计数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验比较组间全因死亡率有无差异。

单因素分析中,男性、年龄、平均动脉压、血钠、D 二聚体、血尿酸、血清白蛋白、血红蛋白、红细胞分布宽度(RDW)、lnNT-proBNP、BUN/Cr ≥ 25.08、eGFR、肺动脉压、NHYA 分级是影响急性心衰患者长期预后的危险因素。对单因素分析中 P<0.05 的变量纳入 Cox 回归模型(逐步向前法)行多因素分析。为了评估 BUN/Cr 对具有某些潜在特征的急性心衰患者长期病死率的影响,我们对多个变量,包括平均动脉压、NT-proBNP、eGFR、RDW、肺动脉压、射血分数、糖尿病进行了亚组分析。P 值<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料基线特征

本研究共入组 462 例急性心衰患者,总体平均年龄为(61.1±16.0)岁,男性 307(66.5%)例。Q4

组患者中男性($P=0.001$)、缺血性心衰($P=0.024$)最少,合并有最低的平均动脉压($P<0.001$)、血钠($P=0.011$)及最高的D二聚体($P=0.025$)、RDW($P=0.001$)和eGFR($P<0.001$),详见表1。

2.2 BUN/Cr与急性心衰患者长期死亡的相关性

中位随访时间2.8[1.5, 3.8]年,197例(42.6%)患者出现终点事件,其中Q1组37例

(18.8%),Q2组52例(26.4%),Q3组47例(23.9%),Q4组61例(31.0%)。Kaplan-Meier生存曲线显示Q4组患者的累积生存率明显低于其他3组,且组间生存率差异有统计学意义(Log-rank test; $P=0.001$,图1)。

2.3 单因素及多因素Cox回归分析

在单因素分析中,Q4组($BUN/Cr \geq 25.08$)患

表1 临床资料基线特征

变量	Q1组(114例)	Q2组(116例)	Q3组(116例)	Q4组(116例)	P值
年龄/岁	59.0±18.0	61.2±15.2	60.9±15.3	63.5±14.7	0.201
男/例(%)	84(73.7)	81(69.8)	82(70.7)	60(51.7)	0.001
吸烟/例(%)	46(40.4)	41(35.3)	54(46.6)	39(33.6)	0.177
合并症/例(%)					
高血压	67(58.8)	56(48.3)	59(51.3)	51(44.0)	0.147
糖尿病	16(13.9)	30(25.9)	32(28.1)	28(24.1)	0.170
缺血性心衰	42(36.8)	26(22.4)	29(25.2)	24(20.7)	0.024
房颤	35(30.7)	37(31.9)	40(34.8)	50(43.1)	0.191
肺部感染	28(24.6)	23(19.8)	20(17.5)	28(24.1)	0.501
体格检查					
心率/(次·min ⁻¹)	87.24±23.5	85.0±20.1	84.0±19.1	86.5±21.3	0.655
收缩压/mmHg	132.79±26.1	124.7±20.9	123.4±19.5	122.1±19.0	0.001
舒张压/mmHg	82.3±19.0	79.7±13.1	76.8±13.9	73.8±11.4	<0.001
BMI	23.9±4.2	24.5±4.6	25.0±4.9	23.7±4.0	0.241
实验室检查					
血钾/(mmol·L ⁻¹)	3.9±0.5	4.0±0.5	4.0±0.5	4.1±0.5	0.175
血钠/(mmol·L ⁻¹)	140.3±3.4	140.1±4.0	139.5±3.9	138.7±4.2	0.011
血钙/(mmol·L ⁻¹)	2.2±0.1	2.3±0.1	2.2±0.1	2.3±0.1	0.161
D二聚体/(mg·L ⁻¹)	1.2±4.5	1.3±2.3	1.8±3.3	2.2±4.9	0.025
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	486.6±157.1	478.5±152.8	482.5±162.4	529.9±205.3	0.080
血清白蛋白/(g·L ⁻¹)	36.7±4.2	37.0±5.0	37.0±5.2	36.9±5.2	0.979
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	132.7±22.1	131.2±20.8	134.2±22.1	129.8±22.6	0.457
红细胞分布宽度	14.5±1.9	14.4±1.5	14.8±1.7	15.3±2.0	0.001
NT-proBNP(ng·ml ⁻¹)	2093.0 (1265.3,4322.0)	2278.5 (1266.3,5741.8)	2490.0 (1270.0,6568.5)	2341.5 (1166.8,7266.5)	0.528
尿素/(mmol·L ⁻¹)	5.7(4.4,7.0)	6.9(5.7,8.4)	7.4(6.5,9.5)	9.7(7.8,13.0)	<0.001
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	100.7(82.9,127.7)	88.1(76.6,110.4)	81.9(70.7,103.0)	79.3(63.8,101.4)	<0.001
BUN/Cr	14.1(12.2,15.9)	18.8(18.0,19.5)	22.3(21.5,23.5)	29.8(26.8,34.7)	<0.001
eGFR/(ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	67.8±27.9	75.8±24.7	82.0±28.4	84.2±33.2	<0.001
心脏彩超					
射血分数/%	39.2(30.4,51.6)	39.0(30.2,56.9)	36.0(28.2,52.2)	40.6(30.7,58.9)	0.417
LVEDD/mm	50.0±11.5	62.3±12.9	63.5±12.0	61.4±12.7	0.196
LVSD/mm	47.8±12.9	49.1±14.2	51.5±13.8	48.5±14.6	0.210
肺动脉压/mmHg	43.4±18.5	43.3±15.7	43.8±15.8	45.0±16.9	0.820
NHYA分级/例(%)					0.741
II	16(14.0)	17(14.7)	18(15.7)	16(13.8)	
III	67(58.8)	61(52.6)	62(53.9)	59(50.9)	
IV	31(27.2)	38(32.8)	35(30.4)	41(35.3)	
临床用药/例(%)					
口服利尿剂	112(98.2)	110(95.7)	111(95.7)	107(93.0)	0.293
螺内酯	107(93.9)	105(91.3)	108(93.1)	104(90.4)	0.755
ACEI/ARB	90(78.9)	98(85.2)	98(84.5)	83(72.2)	0.051
β受体阻断剂	88(77.2)	97(84.3)	95(81.9)	84(73.0)	0.153
地高辛	44(38.9)	49(42.6)	53(45.7)	45(39.1)	0.690
阿司匹林	50(43.9)	45(39.1)	52(44.8)	54(47.0)	0.675

注: BMI: 体质指数; proBNP: 脑钠肽前体; cTNT: 心肌肌钙蛋白 T; LVEDD: 左室舒张期末径; LVSD: 左室收缩期末径; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂。

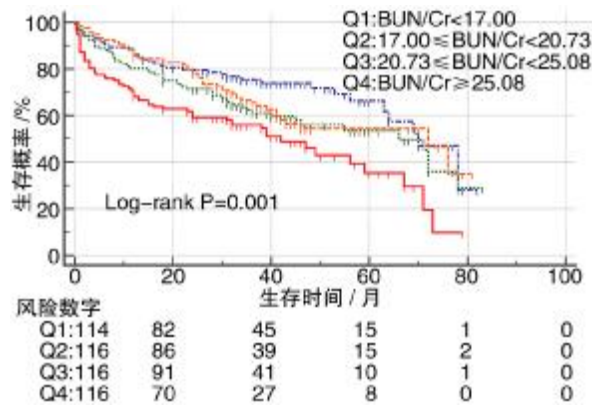


图1 BUN/Cr 预测急性心衰患者长期死亡的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 The ratio of BUN/Cr predicts the Kaplan-Meier survival curve of long-term mortality in patients with acute heart failure

者病死率是 Q1 组患者的 2.19 倍 [HR = 2.25 (1.46 ~ 3.31), $P < 0.001$], 详见表 2。表 2 也总结了单因素分析中 $P < 0.05$ 的其他变量。将 BUN/Cr 纳入 Cox 多因素回归模型, 调整单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量(包括性别、年龄、平均动脉压、血钠、D 二聚体、血尿酸、血清白蛋白、血红蛋白、红细胞分布宽度、NT-proBNP、eGFR、肺动脉压、NHYA 分级), 采用逐步向前法 ($P \leq 0.10$ 进入方程, $P > 0.10$ 移除方程) 分析急性心衰患者长期病死率的独立预测因素。多变量调整后结果显示: 与 Q1 组患者相比, Q4 组 (BUN/Cr ≥ 25.08) 为急性心衰患者全因死亡的独立预测因素 (HR = 2.30, 95% CI 1.40 ~ 3.79, $P = 0.001$)。同时平均动脉压 (HR = 0.98, 95% CI 0.97 ~ 0.99, $P = 0.005$), 血红蛋白 (HR = 0.99, 95% CI 0.98 ~ 1.00, $P = 0.024$),

RDW (HR = 1.19, 95% CI 1.10 ~ 1.30, $P < 0.001$), eGFR (HR = 0.99, 95% CI 0.98 ~ 1.00, $P < 0.001$), 肺动脉压 (HR = 1.01, 95% CI 1.00 ~ 1.02, $P = 0.006$) 为急性心衰患者长期预后独立相关因素, 详见表 2。

2.4 亚组分析

森林图显示(图 2): LVEF $< 40\%$ 的患者中, Q4 组病死率是 Q1 组的 3.48 倍 [HR = 3.48 (1.86 ~ 6.52), $P < 0.001$]; LVEF $\geq 40\%$ 的患者中, Q4 组病死率是 Q1 组的 1.6 倍, 但差异无统计学意义 [HR = 1.6 (0.89 ~ 2.85), $P = 0.116$], 二者之间交互作用具有统计学意义 ($P = 0.017$)。同样, BUN/Cr 与糖尿病之间交互作用也具有统计学意义 ($P = 0.027$)。其余亚组提示 BUN/Cr 与急性心衰长期预后关系不受平均动脉压、血红蛋白、NT-proBNP、eGFR、RDW、肺动脉压等因素影响(交互作用 P 值均 > 0.05)。

3 讨论

心脏和肾脏有密切的双向联系, 临床上定义有 5 种类型的心肾综合征, 其中 1 型心肾综合征反映心脏功能突然恶化导致急性肾损伤^[16]。因此, 急性心衰患者肾功能指标的改变, 可能与患者预后有关。正如本研究探讨的 BUN/Cr 与急性心衰患者长期预后的相关性, 结果表明即使在调整其他预后因素(包括 eGFR)的情况下, BUN/Cr 仍与更高的病死率相关。

肌酐和尿素氮浓度受众多因素影响。肌酐受肾外因素的影响, 比如肌肉质量、性别、年龄、营养和种族等。对于强化利尿的心衰患者, 因血容量不足导致肌酐的血浆浓度升高, 此时可能没有真正的肾功能损害^[16-17]。同样, 血尿素氮也不是肾功

表 2 急性心衰患者全因死亡的单因素及多因素 Cox 回归分析结果

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of all-cause mortality in patients with acute heart failure

变量	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
男性	0.60(0.45~0.80)	< 0.001		
年龄	1.02(1.01~1.03)	< 0.001		
平均动脉压	0.98(0.97~0.99)	< 0.001	0.98(0.97~0.99)	0.001
血钠	0.93(0.90~0.97)	< 0.001		
D 二聚体	1.00(1.00~1.06)	0.025		
血尿酸	1.00(1.00~1.00)	0.013		
血清白蛋白	0.97(0.94~1.00)	0.024		
血红蛋白	0.99(0.98~0.99)	< 0.001	0.99(0.98~1.00)	0.024
红细胞分布宽度	1.22(1.14~1.30)	< 0.001	1.19(1.10~1.30)	< 0.001
lnNT-proBNP	3.01(2.07~4.39)	< 0.001		
eGFR	0.99(0.98~0.99)	< 0.001	0.99(0.98~1.00)	< 0.001
肺动脉压	1.01(1.01~1.02)	0.002	1.01(1.00~1.02)	0.006
NHYA 分级	1.44(1.15~1.80)	0.001		
BUN/Cr ≥ 25.08	2.19(1.46~3.31)	< 0.001	2.30(1.40~3.79)	0.001

注: HR: 风险比; CI: 可信区间。

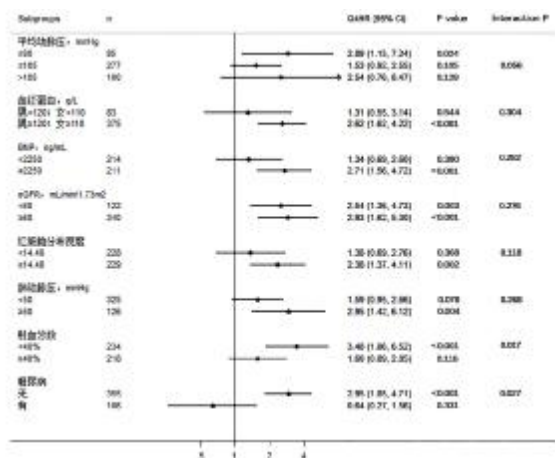


图2 亚组分析森林图

Figure 2 Subgroup analysis forest map

能不全的特异性标志物。血尿素氮升高有3个主要原因:肾小球滤过率降低;排泄尿素负荷增加(饮食或组织代谢);肾小管重吸收尿素增加^[16]。急性心衰患者心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,导致肾脏灌注不足^[11],肾小球滤过率降低,激活RASS和SNS,促进水和钠的吸收,从而引起肾小管中尿素被动重吸收增加^[13,18]。此外,肾小球滤过率的降低促使压力感受器介导的精氨酸加压素的释放,从而上调了髓内集合管中的尿素转运蛋白,从而促进尿素扩散回肾脏髓质^[19]。近端小管是一个与钠和水重吸收有关的过程,而加压素水平通过激活尿素转运蛋白来增强集合管中的再摄取。

血肌酐和尿素氮单独预测急性心衰患者的预后,受众多因素影响,这些差异形成了一个假设的基础,即BUN/Cr可能比单独血肌酐和尿素氮更稳定,更能准确评估急性心衰患者预后。正如Takaya等^[20]证实的,BUN/Cr比单独的血肌酐和尿素氮能更好地预测急性心衰患者预后。

既往多项研究表明,患者入院时BUN/Cr与心衰预后之间存在相关性^[7,21-22]。在一项基于243例成人慢性心衰患者,中位随访时间1.2年的队列研究中^[22],该研究分析了高BUN/Cr对慢性心衰患者预后的影响,在调整肾小球滤过率后,BUN/Cr仍是慢性心衰患者的独立预测因素(HR=1.23, 95%CI 1.01~1.51)。在Matsue等^[21]研究中,先在纳入4484例受试者的队列中确定BUN/Cr的正常值,然后在1956例急性心衰患者的队列中发现,急性心衰患者BUN/Cr较正常值升高了约25%,是180d全因死亡(HR=1.86, 95%CI 1.29~2.66)和60d死亡或再入院(HR=1.37, 95%CI 1.03~1.82)的独立预测因素。本研究根据患者入院时BUN/Cr的四分位数,将全部患者分为4组,

调整多变量后(包括eGFR),我们发现Q4组(BUN/Cr \geq 25.08)与急性心衰患者全因死亡显著相关(HR=1.91, 95%CI 1.40~3.79),研究结果与既往急性心衰或慢性心衰的结果是一致的。

多项研究表明^[9-10,22-23],多变量调整eGFR后,仍能明确BUN/Cr或尿素氮是心衰患者的独立预测因素。Brisco等^[24]提出入院时BUN/Cr和肾功能对急性心衰患者预后有很强的相关性。在BUN/Cr升高的患者中,肾功能不全(eGFR \leq 45 ml/min/1.73 m²)与死亡风险增加显著相关;在BUN/Cr正常的患者中,肾功能不全对预后没有影响。BUN/Cr与eGFR二者之间交互作用有统计学意义(P=0.04)。然而,在本研究中,就急性心衰患者长期预后而言,我们发现BUN/Cr与eGFR之间交互作用无统计学意义(P=0.276),这表明BUN/Cr与长期病死率之间的关系不受eGFR的影响。虽然这其中潜在的机制还未能详尽解释清楚,但这与大部分既往的研究结果是一致的。

在中国人群中,射血分数下降的心衰患者预后不良,尤其是LVEF \leq 35%的患者^[25]。在一项5年随访的回顾性研究中,射血分数降低的心衰患者比射血分数保留的心衰患者长期预后更差^[26]。本研究进行了长期病死率的亚组分析,BUN/Cr评估急性心衰患者的长期预后的结果受左室射血分数的影响。在LVEF $<$ 40%的患者中,高BUN/Cr的患者预后更差。在左室射血分数这两个亚组之间,BUN/Cr预测急性心衰患者的长期预后差异是有统计学意义的(交互作用P=0.017)。

在一项纳入30696例心衰患者的前瞻性研究中,Johansson等^[27]证实2型糖尿病是心衰患者病死率的独立预测因素,病死率增加30%~50%。同样一项随访10年的前瞻性研究显示,在急性心衰患者中,糖尿病患者的长期预后比无糖尿病患者更差^[28]。在本研究中,有无糖尿病这两个亚组之间,BUN/Cr预测急性心衰患者的长期预后差异有统计学意义(交互作用P=0.027)。然而,本研究却得出与上述两项研究相反的结果,在糖尿病组中,高BUN/Cr成为一个保护性因素,这可能与本研究的糖尿病患者样本量较小有关,不具有代表性。

本研究存在以下几点局限性。第一,本研究为单中心临床研究,可能存在区域限制,并不能代表所有心衰患者;第二,由于本研究在本质上是观察性的,多因素分析也不能排除其他混杂因素的影响;第三,患者只有入院时的BUN/Cr数据,在长期随访中未进行重复检测,可能会导致研究结果的偏倚。此外,本文探究BUN/Cr预测急性心衰患者长期预后的临床价值,但对其是否可能成为治疗目标并未进行讨论。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(10): 933-989.
- [2] 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): 195-208.
- [3] 卢子瑄, 张倍健, 项志兵. Galectin-3 和 sST2 对射血分数保留的心力衰竭患者的诊断价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(3): 268-272.
- [4] 童路, 帅欣欣, 李蔚华, 等. 降钙素原对急性严重心力衰竭预后价值的分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11): 1066-1069.
- [5] 张琦, 张荣成, 姚佑楠, 等. 住院心力衰竭患者院内收缩压变化与预后的相关性[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1): 42-47.
- [6] Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(10): 1616-1621.
- [7] Brisco MA, Zile MR, Ter Maaten JM, et al. The risk of death associated with proteinuria in heart failure is restricted to patients with an elevated blood urea nitrogen to creatinine ratio[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 521-526.
- [8] Schou M, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, et al. Wall motion index, estimated glomerular filtration rate and mortality risk in patients with heart failure or myocardial infarction: a pooled analysis of 18, 010 patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(7): 682-688.
- [9] Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure[J]. *Am J Med*, 2004, 116(7): 466-473.
- [10] Kajimoto K, Minami Y, Sato N, et al. Serum sodium concentration, blood urea nitrogen, and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 195-201.
- [11] Ljungman S, Laragh J H, Cody R J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function[J]. *Drugs*, 1990, 39 Suppl 4: 10-21; discussion 22-24.
- [12] Smilde TD, Damman K, Van Der Harst P, et al. Differential associations between renal function and "modifiable" risk factors in patients with chronic heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98(2): 121-129.
- [13] Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(5): 694-700.
- [14] 李婷婷, 孙玉真, 安园. 慢性心力衰竭患者血清 BUN、UA、Cr 检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(6): 721-723.
- [15] 宋芳, 王志华, 范丹. 486 例慢性心力衰竭患者血尿素氮水平与预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(1): 58-60+68.
- [16] Nunez J, Minana G, Santas E, et al. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: revisiting paradigms[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(5): 426-435.
- [17] Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(1): 54-62.
- [18] Lindenfeld J, Schrier RW. Blood urea nitrogen a marker for adverse effects of loop diuretics? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(4): 383-385.
- [19] Schrier RW. Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis[J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28(3): 289-296.
- [20] Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, et al. Risk stratification of acute kidney injury using the blood urea nitrogen/creatinine ratio in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Circ J*, 2015, 79(7): 1520-1525.
- [21] Matsue Y, Van Der Meer P, Damman K, et al. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure[J]. *Heart*, 2017, 103(6): 407-413.
- [22] Lin HJ, Chao CL, Chien KL, et al. Elevated blood urea nitrogen-to-creatinine ratio increased the risk of hospitalization and all-cause death in patients with chronic heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98(8): 487-492.
- [23] Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, et al. Serum urea nitrogen, creatinine, and estimators of renal function: mortality in older patients with cardiovascular disease[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(10): 1134-1142.
- [24] Brisco MA, Coca SG, Chen J, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 233-239.
- [25] Xu Y, Shi Y, Zhu Z, et al. Prognosis of patients with heart failure and reduced ejection fraction in China[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(6): 1437-1442.
- [26] Kontogeorgos S, Thunstrom E, Johansson MC, et al. Heart failure with preserved ejection fraction has a better long-term prognosis than heart failure with reduced ejection fraction in old patients in a 5-year follow-up retrospective study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 86-92.
- [27] Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15(6): 494-503.
- [28] Van Den Berge JC, Constantinescu AA, Boiten HJ, et al. Short-and long-term prognosis of patients with acute heart failure with and without diabetes: changes over the last three decades[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(1): 143-149.