

估测的血浆容量状态对心力衰竭患者临床结局的预测价值*

夏晶晶^{1,2} 胡辽平^{1,3} 浦越^{1,4} 耿立国⁵ 张颖¹ 魏钟海¹

[摘要] 目的:评估血浆容量状态对心力衰竭(心衰)患者预后的影响。方法:选择2010年9月—2019年5月在南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科住院并以心衰为主要诊断的患者1448例,使用Duarte公式根据血红蛋白和红细胞压积计算出估测血浆容量状态(ePVS)结果,根据中位数分为ePVS低值组和高值组,比较两组基本临床特征,通过生存分析比较两组1年、5年的心血管死亡和主要不良心血管事件发生率,评估ePVS对心衰患者预后的影响。结果:ePVS低值组和高值组心血管死亡率1年和5年均具有统计学差异(3.4% vs 8.3%, $P < 0.001$; 8.4% vs 16.5%, $P < 0.001$), ePVS高值组1年和5年的主要心血管不良事件发生率均高于低值组(37.1% vs 29.8%, $P = 0.004$; 66.4% vs 54.8%, $P < 0.001$)。经过多因素Cox回归模型分析后,结果显示ePVS升高,心血管死亡($HR: 1.085, 95\%CI: 1.004 \sim 1.172, P = 0.039$)和主要不良心血管事件($HR: 1.0516, 95\%CI: 1.013 \sim 1.092, P = 0.009$)发生率增加。结论:随着ePVS升高,心衰患者心血管死亡和主要不良心血管事件发生率均明显增加,ePVS是心衰患者发生心血管死亡和主要心血管不良事件的独立预测因子。

[关键词] 血浆容量状态;血红蛋白;红细胞压积;心力衰竭;预后

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.11.010

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Prognostic value of estimated plasma volume status in patients with heart failure

XIA Jingjing^{1,2} HU Liaoping^{1,3} PU Yue^{1,4} GENG Ligu⁵
ZHANG Ying¹ WEI Zhonghai¹

(¹Department of Cardiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, 210008, China; ²Department of Apheresis, Nanjing Red Cross Blood Center; ³Department of General Practice, Nanjing Xuanwu District Xiaolingwei Community Health Service Center; ⁴Electrocardiogram Room, Department of Physical Diagnosis, Nanjing Brain Hospital; ⁵Department of Medical Record, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University)

Corresponding author: WEI Zhonghai, E-mail: weizhonghai@njglyy.com

Abstract Objective: The study was performed to evaluate the effect of estimated plasma volume status (ePVS) on the prognosis of patients with heart failure(HF). **Methods:** A total of 1448 patients with HF hospitalized in the Department of Cardiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University from September 2010 to May 2019 were selected. We calculated ePVS at admission using the Duarte formula, derived from hemoglobin and hematocrit ratios. The patients were divided into two groups according to the median of ePVS. The association between ePVS and 1-year and 5-year cardiovascular mortality and incidence of major adverse cardiovascular events(MACE) were assessed. **Results:** There were statistically significant differences in 1-year and 5-year cardiovascular mortality between the low ePVS group and the high ePVS group(3.4% vs 8.3%, $P < 0.001$; 8.4% vs 16.5%, $P < 0.001$), the incidence of 1-year and 5-year major adverse cardiovascular events

*基金项目:南京市医学科技发展基金项目(No: YKK19063)

¹南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科(南京,210008)

²南京红十字血液中心机采科

³南京市玄武区孝陵卫社区卫生服务中心全科

⁴南京脑科医院物理诊断科心电图室

⁵南京大学医学院附属鼓楼医院医疗病案中心

通信作者:魏钟海,E-mail:weizhonghai@njglyy.com

in the high ePVS group were higher than those in the low ePVS group (37.1% vs 29.8%, $P=0.004$; 66.4% vs 54.8%, $P<0.001$). On multivariable Cox analysis, after adjusting for potential confounders, higher ePVS remained significantly associated with increased rate of cardiovascular death (HR: 1.085, 95% CI: 1.004–1.172, $P=0.039$) and incidence of MACE (HR: 1.0516, 95% CI: 1.013–1.092, $P=0.009$). **Conclusion:** With the increase of ePVS, the incidence of cardiovascular death and MACE in patients with HF increased significantly. The current study strengthened the evidence that ePVS had important prognostic value in patients with HF.

Key words estimated plasma volume status; hemoglobin; hematocrit; heart failure; prognosis

心力衰竭(心衰)是一组复杂的临床综合征,由于心脏的结构或功能异常,导致心室充盈或射血能力降低,是许多器质性心脏病的最终转归^[1]。2018年心血管病死亡占居民疾病死亡构成40%以上,甚至超过肿瘤,居于首位^[2]。据推算心血管病现患病人数有3.3亿,而最新统计结果显示我国25岁及以上心衰患者达1205万,每年新发297万^[3]。随着我国人口老龄化加剧,各类心血管疾病患病人数攀升,心衰发病率和患病率将进一步升高。近些年来,不断有新的药物应用于抗心衰治疗,沙库巴曲缬沙坦钠就是其中之一。PARADIGM-HF试验显示^[4],与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦钠使主要复合终点(心血管死亡和心衰住院)风险降低20%,包括心脏性猝死减少20%。钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂也被发现可改善射血分数减低型心衰患者预后。有研究推测SGLT2抑制剂治疗心衰的病理生理可能与心脏代谢重构作用有关^[5]。研究显示在目前心衰指南推荐的心衰治疗基础上,加用达格列净可降低射血分数减低型心衰患者主要终点事件风险26%,并使心血管死亡风险降低18%^[6],这些心血管益处既往有或无糖尿病的个体中均能被观察到^[7]。然而,尽管新的抗心衰药物不断研发,心衰的发病率和病死率依然较高。

通过心衰发生发展的病理生理机制,我们了解到心衰患者通常表现为血浆容量(plasma volume, PV)的超负荷状态^[8],临床主要表现为肺淤血和体循环淤血。不同病因和类型的心衰,无论是左心衰、右心衰,射血分数降低或者保留的心衰,都会有容量超负荷。准确评估容量状态是容量管理和控制的基础。目前临床判断容量状态的指标较多,但缺乏简单经济并且能够量化的评估心衰患者容量状态的指标。有研究表明基于血红蛋白(HB)和红细胞压积(HCT)的Duarte公式是间接估测PV状态(以下称ePVS)的量化指标之一^[9],Ling等^[10]的研究结果显示ePVS可以预测心衰患者的病死率,Kobayashi等^[9]研究发现根据Duarte公式估测的ePVS与射血分数保留性心衰患者出现心血管死亡、心衰再住院、心源性猝死等的复合不良事件具有相关性。然而,目前关于ePVS与心衰患者的预后研究在国内鲜有报道,因此,本研究拟收集大样

本的心衰患者的临床病例和随访数据,探究ePVS与心衰患者的预后关联,从而为心衰的治疗和随访提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2010年9月—2019年5月在南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科住院并以心衰为主要诊断的患者,纳入标准:1)心衰诊断标准参考《2018年中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[11]中的诊断标准:①有心衰症状和(或)体征;②左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<40\%$,以射血分数减低性心衰纳入;③LVEF $\geq 40\%$,有利钠肽升高(BNP ≥ 35 ng/L或NT-proBNP ≥ 125 ng/L)并符合以下至少1条:a左心室肥厚和(或)左心房扩大;b心脏舒张功能异常。其中LVEF 40%~49%则以射血分数中间值的心衰纳入,LVEF $\geq 50\%$ 则以射血分数保留的心衰纳入。2)年龄 ≥ 18 周岁。

排除标准:1)年龄 <18 周岁;2)入院后患者资料不全,后续无法补充,电话随访失败;3)急性心肌梗死、急性心肌炎、先天性心脏病、未纠正的心脏瓣膜病、主要临床资料不全、无法完成随访的心衰患者。患者纳入与排除流程图见图1。

数据来源于南京大学医学院附属鼓楼医院电子病历及医渡云数据库,该研究已获得南京大学医学院南京鼓楼医院医学伦理委员会(2019-190-01)的批准。

1.2 方法

通过电子病历系统、医渡云数据库、心功能室、病案室收集每个患者的基本资料,并建立数据库,主要包括:①一般资料:姓名、年龄、性别、身高、体重、入院血压、心率、住院时间等;②既往史:高血压病史、糖尿病病史、心房颤动(房颤)病史、冠心病史、脑卒中病史、肾功能不全病史、烟酒史等;③辅助检查:血常规及生化指标;超声心动图;④药物治疗情况。

ePVS使用Duarte公式计算得出:ePVS (mL/g) $=100 \times (1 - HCT) / HB$ ^[13]。根据Duarte公式计算得出ePVS数据结果,最大ePVS 22.24 mL/g,最小ePVS 2.1 mL/g,中位ePVS 4.9(4.3~5.8) mL/g,根据中位数分为ePVS低值

组(≤ 4.86 mL/g)和 ePVS 高值组(> 4.86 mL/g)。比较两组基本情况、既往病史、辅助检查、药物治疗、预后等。

1.3 随访与终点事件

通过电话或心衰门诊随访患者出现心血管死亡、主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)等发生情况和发生时间。心血管死亡指因心肌梗死、心律失常、心衰等心血管疾病引起的死亡。MACE 指心血管死亡、心肌梗死、心绞痛、心功能恶化以及非致死性脑卒中组成的复合终点事件。若患者发生终点事件,则随访终止,记录生存时间。若未发生终点事件,随访至研究规定截止时间。截止时间为 2022 年 3 月 20 日。上述部分随访数据通过查阅电子病历记录获得。

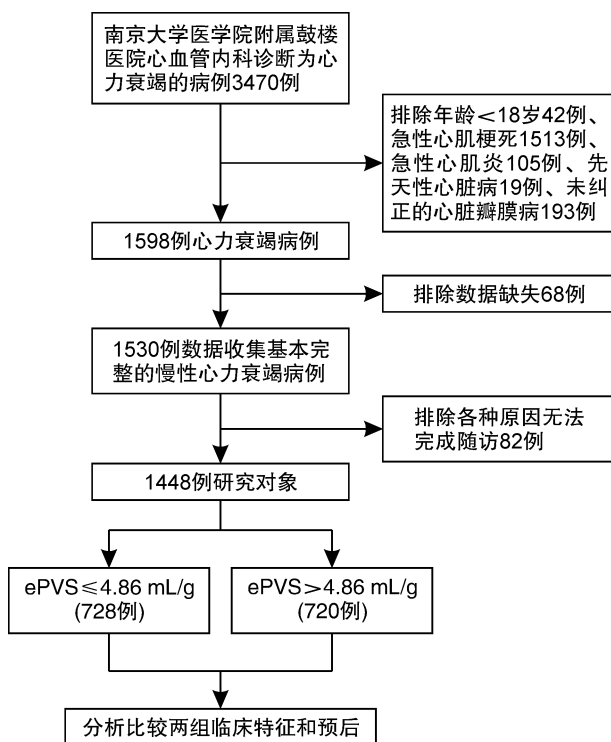


图 1 流程图

Figure 1 Flow chart

1.4 统计学处理

应用 SPSS 26.0、R 3.2.3 软件进行统计分析。连续变量若不满足正态分布,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。分类变量以频数(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。以受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估 ePVS 的诊断能力。采用 Kaplan-Meier 曲线和 Log-rank 检验来比较不同 ePVS 组患者的 1 年、5 年心血管死亡及 MACE 累计发生率。建立 Cox 回归模型,评估 ePVS 对心衰患者临床结局的预测价值。

2 结果

2.1 基线特征

严格按照纳入标准及排除标准,最终得到数据基本完整且完成随访的病例共计 1448 例,详见表 1。1448 例心衰患者中包含射血分数降低性心衰 453 例(31.3%)、射血分数中间值心衰 436 例(30.1%)和射血分数保留的心衰 559 例(38.6%)。

与 ePVS 低值组比较,ePVS 高值组女性多于男性,住院时间较长,平均年龄较高;有心肌梗死史、经皮冠状动脉介入治疗/冠状动脉旁路移植术(PCI/CABG)史、糖尿病、肾功能不全、脑卒中患者比例显著高于低值组。高值组患者 B 型利钠肽(BNP)和血肌酐显著高于低值组,而 HB 和 HCT 显著低于低值组。与低值组比较,高值组患者具有更高的舒张压,而尿酸、血脂更低。

高值组左室内径更小,但肺动脉压显著高于低值组。在用药方面,ePVS 高值组使用利尿剂及钙通道阻滞剂(CCB)比例高,而低值组患者使用 β 受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)的比例高,详见表 1。

2.2 生存分析

随访时间以月为单位,中位随访时间为 85 个月。随访 1 年时 ePVS 高值组患者发生心血管死亡(8.3% vs 3.4%, $P < 0.001$)、MACE 发生率(37.1% vs 29.8%, $P = 0.004$)较较低值组明显升高,详见表 2 和图 2。随访 5 年时 ePVS 高值组的心血管死亡(16.5% vs 8.4%, $P < 0.001$)和 MACE 发生率(66.4% vs 54.8%, $P < 0.001$)仍显著高于低值组,详见表 2 和图 3。

2.3 ePVS 的 ROC 曲线

ePVS 与心血管死亡作 ROC 曲线,AUC 为 0.633(95%CI 0.591~0.674, $P < 0.001$),最佳截点为 4.79 mL/g,灵敏度 71.7%,特异度 49.2%。ePVS 与 MACE 作 ROC 曲线,AUC 为 0.598(95%CI 0.568~0.627, $P < 0.001$),最佳截点为 4.61 mL/g,灵敏度 66.0%,特异度 48.9%,见图 4。

2.4 心血管死亡和 MACE 的 Cox 回归分析

使用 Schoenfeld 残差法作等比例风险(PH)的假设检验,心血管死亡和 MACE 中协变量 ePVS 均满足 PH 假定($P = 0.559$; $P = 0.809$),适宜进行 Cox 回归分析,将 5 年心血管死亡和 MACE 事件单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量或者对于预后可能有重要临床意义但 $P > 0.05$ 的变量纳入多因素回归分析中,采用后退法进行变量筛选。

心血管死亡事件的多因素 Cox 回归结果显示:ePVS、年龄、心率、尿酸、BNP、糖尿病、心肌梗死病史为心血管性死亡的独立预测因子, β 受体阻滞剂的使用降低心血管死亡风险 47.1%,ACEI/ARB 的使用降低心血管死亡风险 33.6%,详见表 3。

表 1 两组患者基线资料比较
Table 1 Baseline clinical characteristics

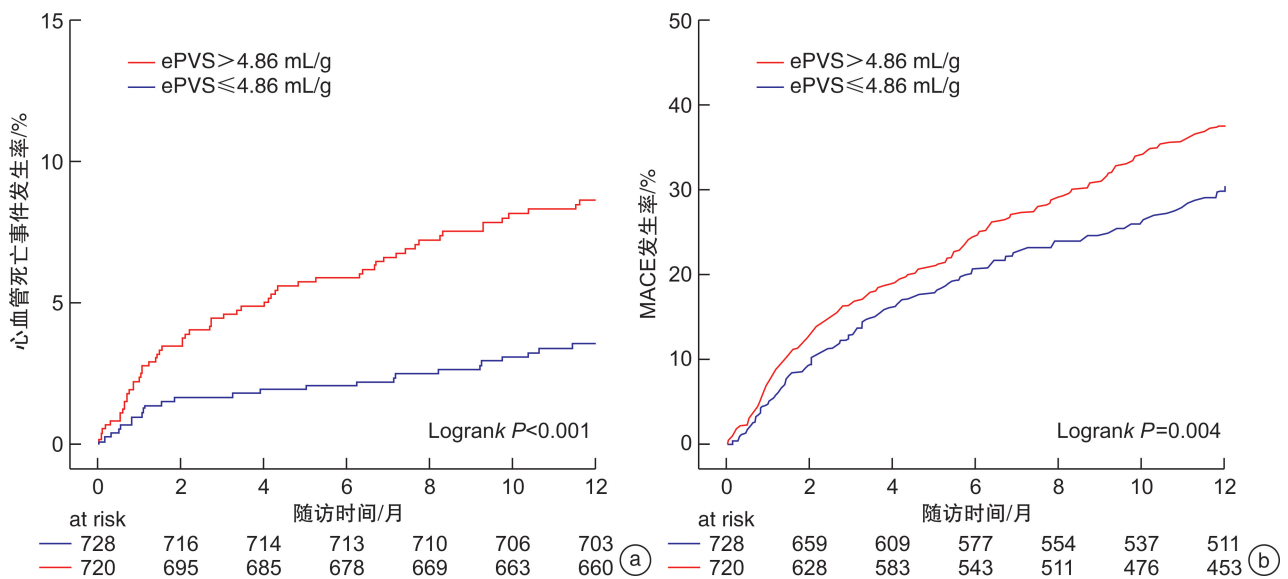
例(%), $M(P_{25}, P_{75})$

项目	总体(1448 例)	ePVS 分组		P 值
		ePVS 低值组(728 例)	ePVS 高值组(720 例)	
年龄/岁	74(64,81)	71(60,78)	77(68,83)	<0.001
女性	619(42.75)	222(30.51)	397(55.14)	<0.001
BMI/(kg·m ⁻²)	24.00(22.00,25.00)	24.24(22.71,26.26)	23.87(21.74,24.44)	<0.001
住院天数/d	11(8,15)	10(7,14)	12(8,17)	<0.001
吸烟史	328(22.65)	202(27.75)	126(17.50)	<0.001
饮酒史	155(10.70)	109(14.97)	46(6.39)	<0.001
冠心病	546(37.71)	260(35.71)	286(39.72)	0.116
心瓣膜病	235(16.20)	106(14.60)	129(17.90)	0.083
心肌病	385(26.59)	202(23.75)	183(25.42)	0.316
心肌梗死史	202(13.95)	86(11.81)	116(16.11)	0.018
PCI/CABG 史	263(18.16)	117(16.07)	146(20.28)	0.038
起搏器植入史	226(15.61)	104(14.29)	122(16.94)	0.163
高血压	970(66.99)	479(65.80)	491(68.19)	0.332
糖尿病	456(31.49)	185(25.41)	271(37.63)	<0.001
心房颤动	719(49.65)	361(49.59)	358(49.72)	0.959
卒中或 TIA 史	341(23.55)	154(21.15)	187(25.97)	0.031
肾功能不全	261(18.02)	68(9.34)	193(26.81)	<0.001
NYHA(Ⅲ/Ⅳ)	1142(78.87)	570(78.30)	572(79.44)	0.593
收缩压/mmHg [△]	131(116,148)	130(117,147)	132(116,149)	0.571
舒张压/mmHg	76(66,86)	79(69,88)	72(64,82)	<0.001
心率/(次·min ⁻¹)	78(68,91)	78(68,92)	78(67,90)	0.050
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	83(67,109)	81(66,98)	89(68,127)	<0.001
血钾/(mmol·L ⁻¹)	4.00(3.70,4.30)	3.92(3.64,4.21)	3.99(3.73,4.35)	<0.001
血钠/(mmol·L ⁻¹)	141.0(138.0,143.0)	141.0(138.3,142.9)	141.0(137.8,143.1)	0.715
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	3.60(3.00,4.40)	3.82(3.18,4.49)	3.43(2.83,4.16)	<0.001
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.00(0.80,1.50)	1.12(0.81,1.57)	1.00(0.72,1.36)	<0.001
LDL/(mmol·L ⁻¹)	1.9(1.5,2.5)	2.07(1.63,2.65)	1.73(1.31,2.28)	<0.001
HDL/(mmol·L ⁻¹)	1.0(0.8,1.2)	0.98(0.79,1.2)	0.94(0.76,1.18)	0.077
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	428(337,539)	433(350,546)	420(323,535)	0.026
BNP/(pg·mL ⁻¹)	449(189,922)	416(169,847)	504(213,1055)	<0.001
HB/(g·L ⁻¹)	128(112,139)	139(133,149)	112(98,121)	<0.001
HCT/%	38.0(34.0,41.0)	40.8(38.8,42.7)	34.6(31.0,36.8)	<0.001
ePVS/(mL·g ⁻¹)	4.90(4.30,5.80)	4.25(3.89,4.56)	5.79(5.24,7.01)	<0.001
LVDd/cm	5.60(5.10,6.30)	5.75(5.13,6.50)	5.50(5.00,6.05)	<0.001
LVDs/cm	4.40(3.60,4.90)	4.39(3.75,5.14)	4.15(3.56,4.60)	<0.001
LAD/cm	4.80(4.40,5.30)	4.80(4.39,5.30)	4.80(4.34,5.30)	0.986
肺动脉压/mmHg	42(35,50)	40(35,50)	43(35,51)	0.001
LVEF/%	45(36,54)	43(33,53)	48(40,55)	<0.001
β受体阻滞剂	952(65.75)	508(69.78)	444(61.67)	0.001
CCB	301(20.79)	121(16.62)	180(25.00)	<0.001
ACEI/ARB	636(43.92)	338(46.43)	298(41.39)	0.053
利尿剂	1123(77.56)	560(76.92)	563(78.19)	0.562
醛固酮受体拮抗剂	841(58.08)	460(63.19)	381(52.92)	<0.001
洋地黄	282(19.48)	154(21.15)	128(17.78)	0.105
抗血小板药	693(47.86)	317(43.54)	376(52.22)	0.001
抗凝药	410(28.31)	235(32.28)	175(24.31)	0.001
他汀类	757(52.28)	377(51.79)	380(52.78)	0.706

注: BMI: 体质指数; TIA: 短暂性脑缺血发作; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白; LVDd: 左室舒张末期径; LVDs: 左室收缩末期径; LAD: 左房内径; [△]1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 终点事件发生情况
 Table 2 End event occurrence

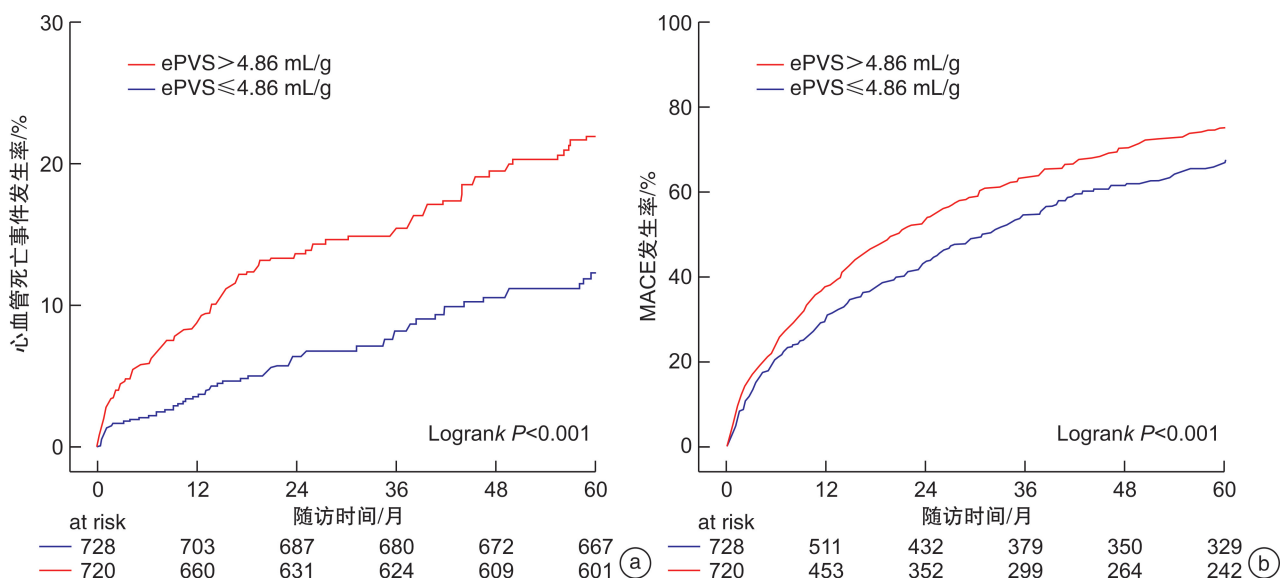
终点事件	1 年			5 年		
	ePVS 低值组	ePVS 高值组	P 值	ePVS 低值组	ePVS 高值组	P 值
MACE	217(29.8)	267(37.1)	0.004	399(54.8)	478(66.4)	<0.001
心血管死亡	25(3.4)	60(8.3)	<0.001	61(8.4)	119(16.5)	<0.001
心肌梗死	8(1.1)	11(1.5)	0.473	19(2.6)	23(3.2)	0.508
心绞痛	17(2.3)	19(2.6)	0.711	35(4.8)	47(6.5)	0.157
心功能恶化	147(20.2)	151(21.0)	0.714	217(29.8)	235(32.6)	0.245
非致死性脑卒中	20(2.7)	26(3.6)	0.349	67(9.2)	54(7.5)	0.242



a: 心血管死亡发生率; b: MACE 发生率。

图 2 随访 1 年时不同 ePVS 分组心血管死亡和 MACE 发生率

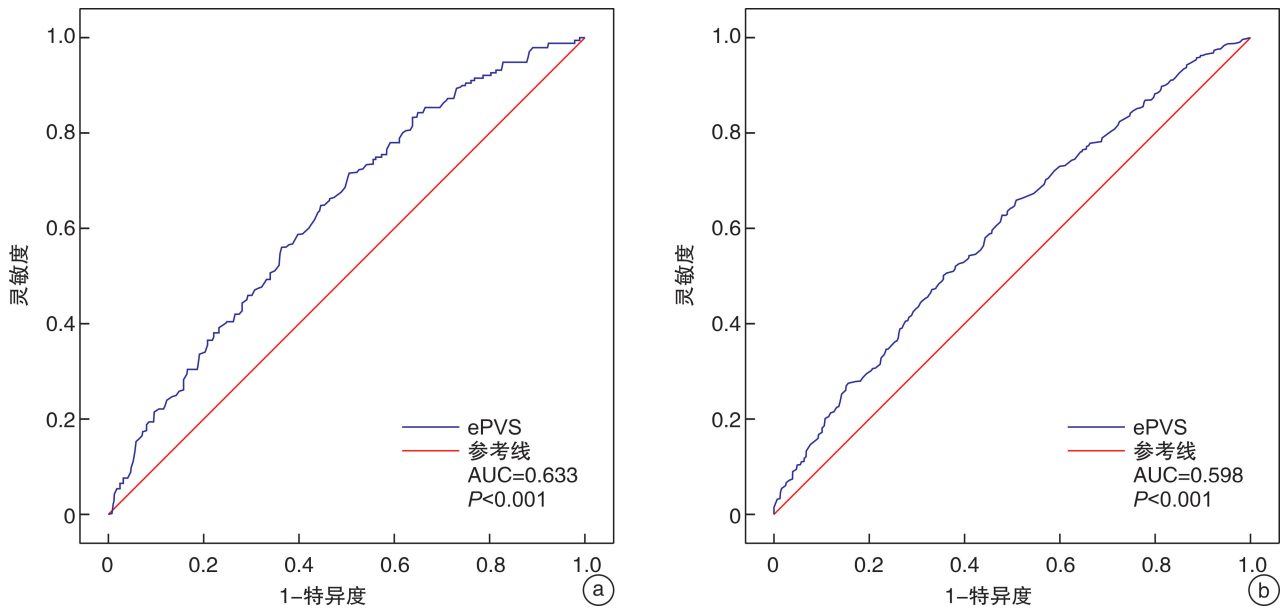
Figure 2 Kaplan-Meier curves in incidence of cardiovascular death and MACE in one year



a: 心血管死亡发生率; b: MACE 发生率。

图 3 随访 5 年时不同 ePVS 分组心血管死亡和 MACE 发生率

Figure 3 Kaplan-Meier curves in incidence of cardiovascular death and MACE in five year



a: ePVS 与心血管性死亡事件的 ROC 曲线; b: ePVS 与 MACE 事件的 ROC 曲线。

图 4 ePVS 的 ROC 曲线

Figure 4 ROC of the ePVS

表 3 心血管死亡的 Cox 回归模型

Table 3 Cox regression analysis of cardiovascular death

因素	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
ePVS(每增加 1mL/g)	1.151	1.089~1.216	<0.001	1.085	1.004~1.172	0.039
性别(女性)	0.961	0.716~1.290	0.792	—	—	—
吸烟史	0.912	0.633~1.315	0.662	—	—	—
饮酒史	0.693	0.386~1.246	0.220	—	—	—
年龄(每增加 1 岁)	1.036	1.021~1.051	<0.001	1.032	1.016~1.048	<0.001
BMI(每增加 1 kg/m ²)	0.928	0.887~0.970	0.001	—	—	—
舒张压(每增加 1 mmHg)	0.980	0.970~0.990	<0.001	—	—	—
收缩压(每增加 1 mmHg)	0.993	0.987~0.999	0.034	—	—	—
心率(每增加 10 次/min)	1.007	1.000~1.014	0.063	1.009	1.001~1.017	0.022
LVEF(每增加 1%)	0.983	0.970~0.997	0.020	—	—	—
肺动脉压(每增加 1 mmHg)	1.020	1.011~1.030	<0.001	—	—	—
血肌酐(每增加 1 μmol/L)	1.002	1.001~1.002	<0.001	—	—	—
尿酸(每增加 1 μmol/L)	1.002	1.002~1.003	<0.001	1.002	1.001~1.002	0.001
BNP(每增加 100 pg/mL)	1.049	1.038~1.061	<0.001	1.036	1.021~1.052	<0.001
NYHA(Ⅲ/Ⅳ)	2.257	1.477~3.450	<0.001	—	—	—
冠心病	1.220	0.905~1.644	0.193	—	—	—
心肌梗死病史	2.291	1.630~3.220	<0.001	2.037	1.388~2.991	0.000
高血压	1.047	0.764~1.435	0.776	—	—	—
糖尿病	1.465	1.086~1.977	0.013	1.422	1.031~1.962	0.032
心房颤动	1.096	0.817~1.470	0.542	—	—	—
β受体阻滞剂	0.565	0.422~0.757	<0.001	0.529	0.384~0.729	<0.001
CCB	0.854	0.593~1.231	0.399	—	—	—
ACEI/ARB	0.537	0.395~0.731	<0.001	0.664	0.479~0.921	0.014
利尿剂	1.424	0.980~2.069	0.064	—	—	—
醛固酮受体拮抗剂	1.110	0.825~1.492	0.491	—	—	—

MACE 的多因素 Cox 回归分析结果显示: ePVS、年龄、LVEF、肺动脉压、尿酸、BNP、NYHA III/IV级、心肌梗死病史、糖尿病为 MACE 的独立预测因子,使用 ACEI/ARB 降低 MACE 发生风险 16.9%,详见表 4。

2.5 ePVS 与结局事件的 Cox 回归模型

本研究除了将 ePVS 作为连续性变量建立 Cox 回归模型,同时也将 ePVS 按照不同的分界

值,以分类变量进行建模,评估 ePVS 的预测价值。本研究选择以下 3 个分界值:ePVS 中位数 4.86 mL/g、ePVS 与心血管性死亡作 ROC 曲线找出的最佳分界值 4.79 mL/g、ePVS 与 MACE 作 ROC 曲线找出的最佳分界值 4.61 mL/g。结果显示 ePVS 是心血管性死亡的良好预测因子,也是 MACE 较好的预测因子,见表 5。

表 4 MACE 的 Cox 回归模型
 Table 4 Cox regression analysis of MACE

因素	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
ePVS(每增加 1ml/g)	1.084	1.051~1.118	<0.001	1.052	1.013~1.092	0.009
性别(女性)	1.027	0.899~1.173	0.700	—	—	—
吸烟史	0.900	0.764~1.060	0.208	—	—	—
饮酒史	0.910	0.723~1.147	0.426	—	—	—
年龄(每增加 1 岁)	1.018	1.013~1.024	<0.001	1.019	1.012~1.026	<0.001
BMI(每增加 1kg/m ²)	0.996	0.977~1.014	0.648	—	—	—
舒张压(每增加 1mmHg)	0.994	0.989~0.999	0.014	—	—	—
收缩压(每增加 1mmHg)	0.999	0.997~1.002	0.671	—	—	—
心率(每增加 1 次/分)	1.003	0.999~1.006	0.100	—	—	—
LVEF(每增加 1%)	0.984	0.978~0.990	<0.001	0.985	0.977~0.993	<0.001
肺动脉压(每增加 1mmHg)	1.015	1.010~1.020	<0.001	1.010	1.004~1.015	0.001
血肌酐(每增加 1 μmol/L)	1.001	1.001~1.001	<0.001	—	—	—
尿酸(每增加 1 μmol/L)	1.001	1.001~1.002	<0.001	1.001	1.000~1.001	0.011
BNP(每增加 100 pg/ml)	1.027	1.020~1.034	<0.001	1.012	1.004~1.020	0.005
NYHA(III/IV)	1.787	1.503~2.124	<0.001	1.333	1.108~1.605	0.002
冠心病	1.213	1.059~1.390	0.005	—	—	—
心梗病史	1.543	1.289~1.848	<0.001	1.314	1.058~1.630	0.013
高血压	1.082	0.938~1.249	0.281	—	—	—
糖尿病	1.326	1.154~1.524	<0.001	1.214	1.049~1.405	0.009
房颤	1.262	1.105~1.441	<0.001	—	—	—
β受体阻滞剂	0.968	0.844~1.111	0.647	—	—	—
CCB	0.972	0.828~1.141	0.728	—	—	—
ACEI/ARB	0.762	0.666~0.872	<0.001	0.831	0.723~0.956	0.009
利尿剂	1.350	1.146~1.590	<0.001	—	—	—
醛固酮受体拮抗剂	1.113	0.973~1.273	0.118	—	—	—

表 5 ePVS 与结局事件的 Cox 回归模型
 Table 5 Cox regression analysis of ePVS for outcome

因素	心血管死亡			MACE		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
ePVS(连续性变量)	1.151	1.089~1.216	<0.001	1.084	1.051~1.118	<0.001
ePVS(≥4.86 mL/g vs <4.86 mL/g)	2.051	1.506~2.792	<0.001	1.284	1.124~1.467	<0.001
ePVS(≥4.79 mL/g vs <4.79 mL/g)	2.292	1.657~3.170	<0.001	1.308	1.143~1.496	<0.001
ePVS(≥4.61 mL/g vs <4.61 mL/g)	2.102	1.496~2.953	<0.001	1.374	1.195~1.580	<0.001

3 讨论

容量超负荷是心衰发生发展的重要病理生理过程。心衰时心输出量降低,有效循环血容量减少,继而肾脏和神经内分泌系统激活,导致代偿性液体潴留和再分布,中心静脉压和心室充盈压增高,组织间隙液体潴留,继而出现淤血症状和体征,是心衰患者住院的主要原因^[14-17]。不同病因和类型的心衰,都会有容量超负荷,但体液潴留的部位不同,受损的器官也会不同。肺淤血导致气体交换功能障碍,患者会出现呼吸困难,导致低氧血症和贫血,严重危及生命。肾淤血导致肾功能损伤、肝淤血导致肝衰竭、小肠淤血也会引起小肠功能受损,淤血还会导致脑功能受损,导致认知障碍等。因此,控制体液潴留,减轻容量超负荷是缓解心衰症状、改善器官功能、改善心衰患者预后的重要措施^[18]。

容量状态的评估是容量管理和控制的基础。心衰患者病因复杂,合并症多,容量状态复杂且动态变化,增加了容量评估的难度。2018年心衰指南推荐判断容量状态的方式有:①临床症状和体征(有无近期体重增加、颈静脉充盈、外周水肿、端坐呼吸等);②常规检查和化验(X线胸片、经胸超声心动图、BNP、HCT、HB、血钠、白蛋白水平、尿素氮等);③有创检查(右心导管和肺动脉导管检查,包括肺毛细血管楔压、肺动脉压力、右房压等)。通过临床症状和体征判断淤血状态较为直观,但异质性较大,且判断结果存在主观性,而有创检查虽然准确,但因为有创不能在临床上常规应用于所有心衰患者。在常规检查和化验中,X线胸片可以发现肺水肿、胸腔积液等信息,但局限于肺循环淤血,经胸超声心动图是常见的无创检查心血管结果和功能的方法,平均的舒张早期二尖瓣血流峰值/二尖瓣瓣环速度峰值可用于左房压测量,反映血流动力学的淤血,超声检查下腔静脉塌陷指数和下腔静脉宽度,也可以反映容量负荷状态,但超声检查判断容量目前在重症患者中应用较多,在普通心衰患者中作为判断容量状态的常规指标使用较少。目前临床上常用的指标有BNP,既往用于心衰的诊断和鉴别诊断,近年指南推荐可用于容量评估,但强调个体化动态监测,并且容量超负荷并不是BNP升高的唯一原因,容量负荷减轻后BNP也并非一定下降^[19]。

ePVS是根据Duarte公式基于HB和HCT的计算得出的。本研究发现,根据Duarte公式计算得出的ePVS与心衰患者预后相关,随访1年和5年时,ePVS高值组患者心血管死亡率和MACE发生率均显著高于低值组,与其他国内外发布研究结果基本一致。如Lin等^[20]研究结果提示ePVS与慢性心衰患者的死亡和再住院率相关。临床医生

可以通过计算ePVS相对客观的判断心衰患者的容量状态,并制定规范的个体化治疗方案。在临床实践中,心衰患者出院后在不同地区及医院复诊或者随访检测的实验室指标可能会不同,相比而言,ePVS更加方便易得且经济实惠,医生也能更加针对性地调整治疗方案,从而使患者得到更好的预后结果。

本研究作为观察性研究,具有一定的局限性。本研究记录了患者住院时的HB和HCT,从而得到ePVS结果,并没有患者ePVS动态变化的情况。有研究表明,ePVS的变化,尤其是经过治疗用药后的变化可能影响患者的生存风险^[21]。其次,新型的抗心衰药物,如ARNI、SGLT2抑制剂在2019年之后才进入我院,因此,本研究队列中使用上述新型抗心衰药物的患者非常少,无法分析这些药物和ePVS之间的相互影响。最后本研究为单中心、回顾性研究,且病例跨越时间较长,部分病例数据因缺失数据较多或失访被排除,虽然通过统计学分析的方法校正了诸多混杂因素,但仍然不能排除存在一定的偏倚。需要多中心更大样本量的研究,或许能提供更有力的结果。虽然存在以上局限性,本研究仍为通过ePVS判断心衰的预后提供一些参考,为未来更深层次的研究提供方向。

综上,血浆容量状态升高,心衰患者发生心血管死亡和MACE发生率增加。校正其他协变量后,可以得出结论,通过HB和HCT估测的血浆容量状态是判断心衰患者预后的独立预测因子,有望成为指导心衰患者临床治疗的一项指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 廖玉华,杨杰孚,张健,等.舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J].临床心血管病杂志,2020,36(1):1-10.
- [2] Gerber Y,Weston SA,Redfield MM,et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010[J]. JAMA Intern Med,2015,175(6):996-1004.
- [3] Wang H,Chai K,Du M,et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: A national population-based analysis[J]. Circ Heart Fail. 2021,14(10):e008406.
- [4] McMurray JJ,Packer M,Desai AS,et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med,2014,371(11):993-1004.
- [5] 中国心衰中心联盟.舒张性心力衰竭早期防治专家建议[J].临床心血管病杂志,2021,37(1):1-6.
- [6] McMurray JJV,Solomon SD,Inzucchi SE,et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med,2019,381(21):1995-2008.
- [7] 王喆,魏芳,陈海燕,等.达格列净治疗心力衰竭疗效

- 和安全性的 Meta 分析[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(9):854-861.
- [8] Ahlgrim C, Birkner P, Seiler F, et al. Estimated plasma volume status is a modest predictor of true plasma volume excess in compensated chronic heart failure patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):24235.
- [9] Kobayashi M, Girerd N, Duarte K, et al. Prognostic impact of plasma volume estimated from hemoglobin and hematocrit in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(11): 1392-1401.
- [10] Ling HZ, Flint J, Damgaard M, et al. Calculated plasma volume status and prognosis in chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(1):35-43.
- [11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [12] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 352-380.
- [13] Duarte K, Monnez JM, Albuissou E, et al. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(11):886-893.
- [14] Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(1):87-92.
- [15] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardio renal syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19):1527-1539.
- [16] Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, et al. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure[J]. *Cardiology*, 2001, 96(3-4): 122-131.
- [17] Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(8):577-585.
- [18] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(1):8-16.
- [19] Sherwi N, Pellicori P, Joseph AC, et al. Old and newer biomarkers in heart failure: from pathophysiology to clinical significance [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, 14(10):690-697.
- [20] 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.
- [21] Rossignol P, Ménard J, Fay R, et al. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(19):1958-1966.

(收稿日期:2022-06-09)