

贫血对于冠状动脉介入治疗术后 3 年预后的影响

郭少华¹ Seung-Woon Rha² 赵志强¹ 陈康寅¹

[摘要] **目的:**探索亚洲人群中贫血对于 PCI 预后的影响。**方法:**本研究为前瞻性队列研究,选择 2004 年 1 月—2017 年 12 月在韩国高丽大学九老医院行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者共 4855 例。比较贫血组与非贫血组患者 PCI 治疗后 3 年预后的差异。研究的主要终点为主要不良心血管事件,包括心血管死亡、靶病变血运重建和心肌梗死的复合终点。**结果:**排除 628 例无血红蛋白数值的研究对象后,共入选 4227 例患者,其中贫血组 764 例,非贫血组 3463 例。贫血组合并高血压、脑血管病史等疾病的患者比例较高。随访 3 年,贫血组发生主要不良心血管事件的风险显著高于非贫血组($HR=2.15, 95\%CI: 1.74\sim 2.67, P<0.001$),并有较高的全因死亡($HR=3.53, 95\%CI: 2.71\sim 4.60, P<0.001$)和靶病变血运重建($HR=1.69, 95\%CI: 1.28\sim 2.45, P<0.001$)风险。倾向性评分匹配、逆概率加权以及多因素 Cox 回归进一步验证了以上结果。**结论:**贫血明显增加了 PCI 术后 3 年不良心血管事件的发生风险。

[关键词] 冠状动脉介入治疗;贫血;主要不良心血管事件

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.02.009

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Effect of anemia on the prognosis within 3 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention

GUO Shaohua¹ Seung-Woon Rha² ZHAO Zhiqiang¹ CHEN Kangyin¹

(¹Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300211, China; ²Cardiac Center, Korea University Guro Hospital)

Corresponding author: CHEN Kangyin, E-mail: chenkangyin@vip.126.com

Abstract Objective: To explore the effect of anemia on the prognosis in patients with percutaneous coronary intervention(PCI) in Asia. **Methods:** The present study was a prospective cohort study involving 4855 patients who underwent PCI at Korea University Guro Hospital from January 2004 to December 2017. Patients were divided into the anemia group and the non-anemia group. The difference of prognosis within 3 years after PCI between the anemia group and the non-anemia group was compared. The primary endpoints were major adverse cardiovascular events(MACE), defined as a composite of cardiac death, target lesion revascularization(TLR), and myocardial infarction(MI). **Results:** A total of 4227 subjects were enrolled after 628 patients without hemoglobin values were excluded, 764 anemia patients were divided into the anemia group and 3463 patients were divided into the non-anemia. The proportion of patients with hypertension and cerebrovascular history in the anemia group was higher than that in the non-anemia group. Following up for 3 years, the risk of MACE was significantly higher in the anemia group than that in the non-anemia group($HR=2.15, 95\%CI: 1.74-2.67, P<0.001$), and the anemia group had a higher risk of all-cause death($HR=3.53, 95\%CI: 2.71-4.60, P<0.001$) and target lesion revascularization($HR=1.69, 95\%CI: 1.28-2.45, P<0.001$). The results were further verified by propensity score matching, inverse probability weighting, and multivariable Cox regression. **Conclusion:** Anemia increases the risk of adverse cardiovascular events in 3 years after PCI.

Key words percutaneous coronary intervention; anemia; major adverse cardiovascular events

随着社会经济不断发展,人民生活方式改变,高血压、糖尿病等慢性疾病发病率不断增加,冠状动脉(冠脉)疾病已经成为当今中国重要死亡原因

之一^[1]。近年来,随着经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)技术的不断改进,冠心病患者的生存预后显著改善。但冠心病患者常合并多种疾病,导致预后差异显著。既往多项研究证实,贫血与 PCI 术后早期和晚期不良心血管事件显著相关。贫血是急性冠脉综合征患者高出血风险的独立危险因素,能够增加短期和长期死亡

¹天津市心血管病离子与分子机能重点实验室 天津心脏病学研究所 天津医科大学第二医院心脏科(天津,300211)

²韩国高丽大学九老医院心脏中心
通信作者:陈康寅, E-mail: chenkangyin@vip.126.com

风险,增加 PCI 术后 30 d 内再入院风险,甚至增加老年患者造影剂肾病风险^[1-5]。

既往研究多针对急性冠脉综合征患者,较少分析贫血对 PCI 治疗的影响。且当前针对贫血预后影响的研究多基于欧美人群建立,对亚洲人群的研究较少。本研究基于韩国高丽大学九老医院 2004 年 1 月—2017 年 12 月所有行 PCI 治疗的患者数据,探索贫血对于 PCI 预后的影响,并建立 PCI 术后发生不良心血管事件的风险预测模型。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为前瞻性队列研究,连续录入 2004 年 1 月—2017 年 12 月韩国高丽大学九老医院行 PCI 治疗的患者。PCI 治疗指征包括急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、不稳定型心绞痛(UA)、稳定型心绞痛(SA)及其他医生认为有干预指征的情况。所有患者均为初次行 PCI 治疗。根据入院时血红蛋白数值将患者分为贫血组和非贫血组。本研究获得高丽大学九老医院伦理委员会批准,所有入选研究对象签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集研究对象的基本临床资料、实验室化验结果、心脏超声检查数据及 PCI 资料。基本临床资料包括年龄、性别、既往病史。实验室化验指标包括血红蛋白、肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酐及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。通过心脏超声测量左室射血分数(LVEF)。造影结果用定量冠脉测量进行评价,PCI 操作方式由有经验的术者决定。

1.3 分组及定义

根据入院初次血红蛋白数值将纳入患者分为贫血组和非贫血组。贫血定义为女性血红蛋白浓度 <110 g/L,男性 <120 g/L。中重度贫血为血红蛋白浓度 <90 g/L。心肌梗死依据 2018 年第四版心肌梗死定义^[6]。靶病变血运重建定义为靶病变及靶病变近端和远端 5 mm 以内发生再狭窄或再次阻塞行 PCI 治疗。靶血管血运重建定义为靶病变所在的血管行冠脉介入或者旁路移植等血运重建治疗。根据美国学术研究联合会(Academic Research Consortium)定义判断支架内血栓形成^[7]。

1.4 术后随访

PCI 术后 3 年内由研究人员通过门诊复查或者电话随访。研究的主要终点为主要不良心血管事件,包括心血管死亡、心肌梗死和靶病变血运重建的复合终点。次要终点包括全因死亡、心血管死亡、心肌梗死、靶病变血运重建、靶血管血运重建及支架内血栓形成。

1.5 结果分析

预后结果分析分为两大部分,第 1 部分采用 4

种方法验证贫血组和非贫血组患者临床预后的差异。第 1 种通过 Kaplan-Meier 法估测两组间患者发生临床终点事件的差异。第 2 种为倾向性评分匹配,基于性别、年龄、PCI 指征、既往心肌梗死病史、既往冠脉旁路移植、高血压、糖尿病、脑血管事件、周围血管病变、冠脉多支血管病变、左主干介入治疗、肌酐清除率、透析治疗、LVEF 和心源性休克这 15 个变量,通过多变量 logistic 回归模型计算倾向得分,以贫血组和非贫血组两组间倾向得分标准化均数差在所有协变量中均小于 0.1 为标准进行匹配,用匹配后的数据分析预后差异。第 3 种方法是基于第 2 种方法中得到的倾向性得分建立拟逆调整比例风险回归模型,即逆概率加权,再次进行预后分析。第 4 种方法为采用 Cox 比例风险模型进行多因素调整,纳入的协变量包括性别、年龄、PCI 指征、既往心肌梗死病史、既往冠脉旁路移植、高血压、糖尿病、脑血管事件、周围血管病变、冠脉多支血管病变、左主干介入治疗、肌酐清除率、透析治疗、LVEF 和心源性休克,进一步验证以上结果。

第 2 部分是纳入多变量回归中对预后具有独立预测价值的变量,如血红蛋白、年龄等,应用 Cox 回归算法建立风险预测模型。

分析输血对中重度贫血患者住院期间的全因死亡、心血管死亡以及 3 年主要不良心血管事件的影响。住院期间事件应用多因素 logistic 回归进行分析,3 年主要不良心血管事件采用 Cox 回归分析。纳入的协变量为输血、性别、年龄、既往心肌梗死病史、既往冠脉旁路移植、高血压和糖尿病。

1.6 统计学处理

连续性变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布的连续性变量采用独立样本 t 检验,非正态分布采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量用例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行比较。所有数据采用 SPSS 25.0 和 R4.1.2 进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料总体特征

连续录入 2004 年 1 月—2017 年 12 月在韩国高丽大学九老医院 4855 例初次行 PCI 治疗的患者,其中 628 例因入院血红蛋白数值缺失被排除,最终纳入 4227 例,分为贫血组(764 例)和非贫血组(3463 例)。与非贫血组患者相比较,贫血组患者年龄,女性、急性 NSTEMI、高血压、既往脑血管病史、周围血管病、慢性肾脏病比例,及血肌酐和 cTnT 水平均高于非贫血组,而血红蛋白、LDL-C 及 LVEF 则显著降低(均 $P < 0.05$)。此外,贫血组干预左主干及右冠脉的比例较高,冠脉多支血管病变、病变钙化及行血管内超声检查更为普遍(均 $P < 0.05$)。详见表 1。

表1 贫血组与非贫血组基线数据资料
Table 1 Baseline characteristics of the anemia group and the non-anemia group

项目	贫血组(764例)	非贫血组(3463例)	例(%), $M(P_{25}, P_{75})$
年龄/岁	71.0(63.3,76.5)	61.9(54.2,70.2)	<0.001
男性	255(55.6)	585(71.2)	<0.001
吸烟	180(23.6)	1198(34.6)	<0.001
PCI指征			<0.001
急性STEMI	135(17.7)	653(18.9)	
急性NSTEMI	159(20.8)	533(15.4)	
UA	208(27.2)	1184(34.2)	
SA	193(25.3)	907(26.2)	
其他	69(9.0)	186(5.4)	
病史			
心肌梗死	7(0.9)	45(1.3)	0.790
冠脉旁路移植	4(0.5)	17(0.5)	0.783
高血压	567(74.2)	2129(61.9)	<0.001
糖尿病	383(50.1)	1038(30.3)	0.610
高脂血症	133(17.4)	756(21.8)	0.007
脑血管事件	79(10.3)	182(5.3)	<0.001
周围血管病	64(8.3)	93(2.7)	<0.001
慢性肾脏病	132(17.3)	64(1.8)	<0.001
实验室检查			
LVEF/%	56(45,60)	60(51,60)	<0.001
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	105.0(97.0,112.0)	136.0(127.0,146.0)	<0.001
cTnT/($ng \cdot mL^{-1}$)	0.02(0.01,0.30)	0.01(0.01,0.11)	<0.001
LDL-C/($mg \cdot mL^{-1}$)	93.0(69.0,120.0)	110.0(85.0,136.0)	<0.001
肌酐/($mg \cdot mL^{-1}$)	0.9(0.7,1.4)	0.8(0.7,1.0)	<0.001
介入治疗血管			0.007
左主干	37(4.9)	118(3.4)	
右冠脉	182(23.9)	669(19.4)	
左前降支	421(55.2)	2023(58.5)	
左回旋支	118(15.5)	635(18.4)	
中间支	4(0.5)	11(0.3)	
多支血管病变	248(32.5)	932(26.9)	0.002
左主干病变	61(8.0)	214(6.2)	0.067
靶病变慢性完全闭塞	54(7.1)	272(7.9)	0.461
钙化病变	54(15.2)	77(9.1)	0.002
应用血管内超声	19(2.5)	46(1.3)	0.018
支架类型 ^{a)}			0.951
金属裸支架	14(1.8)	54(1.6)	
药物洗脱支架	747(98.2)	3389(98.4)	
支架长度/mm	33.0(22.0,56.0)	30.0(18.0,48.0)	<0.001
支架内径/mm	3.0(2.7,3.5)	3.0(2.8,3.5)	<0.001

注:^{a)}贫血组另有3例患者植入生物可降解支架。

2.2 3年临床预后比较

如图1所示,与未调整的原始数据相比较,倾向性评分匹配与逆概率加权方法较好地平衡了两组患者的混杂因素。

如表2所示,4种方法均证实,贫血组较非贫血组患者3年主要不良心血管事件的发生率显著增高;在次要终点中,贫血组患者有较高的全因死亡和靶病变血运重建。

如图2所示,将逆概率加权调整后的数据绘制主要不良心血管事件的Kaplan-Meier曲线。贫血组121例(15.8%)患者出现主要不良心血管事件,

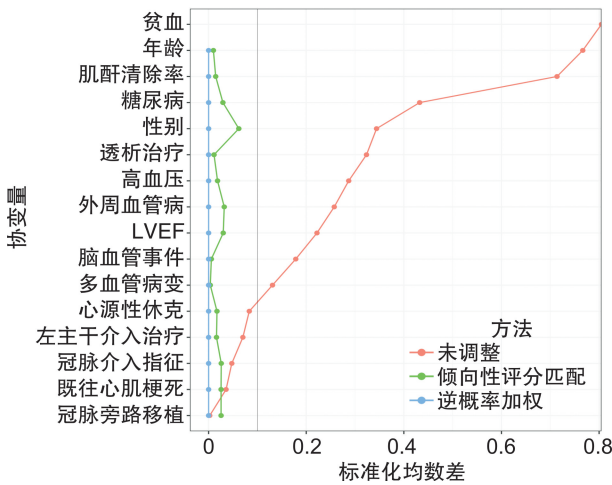


图1 贫血组与非贫血组数据调整前后的差异
 Figure 1 Differences before and after data adjustment between the anemic and the non-anemic groups

非贫血组273例(7.9%)患者出现不良心血管事件。

2.3 输血对于中重度贫血患者预后的影响

在764例贫血患者中,92例为中重度贫血,其中39例(41%)在住院期间接受了输血治疗。多因素logistic回归分析显示,输血对于住院期间的全因死亡($OR = 0.70, 95\% CI: 0.128 \sim 3.83, P = 0.680$)与心源性死亡($OR = 1.06, 95\% CI: 0.16 \sim 6.84, P = 0.951$)发生风险无显著影响。多因素Cox分析显示输血治疗不能减少3年主要不良心血管事件的发生风险($HR = 1.54, 95\% CI: 0.62 \sim 3.85, P = 0.348$)。

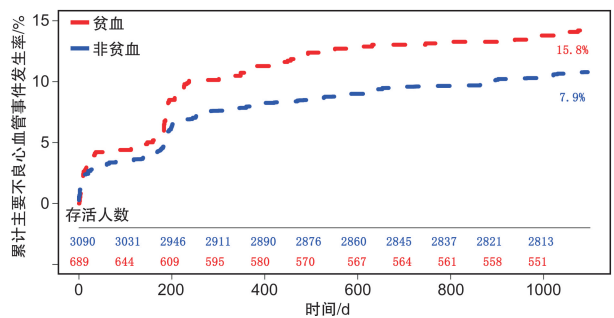


图2 逆概率加权调整后贫血组与非贫血组主要不良心血管事件的Kaplan-Meier曲线
 Figure 2 Kaplan-Meier curves of major adverse cardiovascular events after inverse probability weighting adjustment

表2 贫血组与非贫血组3年临床预后的差异

Table 2 Comparison of clinical outcomes between the anemia group and the non-anemia group

项目	贫血组 (764例)	非贫血组 (3463例)	未调整		倾向性评分匹配调整		逆概率加权调整		Cox多变量调整	
			HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
全因死亡	95 (12.4%)	128 (3.7%)	3.53 (2.71~4.60)	<0.001	1.35 (0.93~1.95)	0.118	3.42 (2.59~4.53)	<0.001	1.44 (1.05~1.98)	0.024
心源性死亡	54 (7.1%)	72 (2.1%)	3.53 (2.48~5.02)	<0.001	1.25 (0.77~2.04)	0.365	1.39 (0.92~2.08)	0.110	1.22 (0.79~1.89)	0.366
心肌梗死	28 (3.7%)	73 (2.1%)	1.85 (1.20~2.87)	0.005	1.32 (0.70~2.49)	0.389	1.92 (1.23~3.01)	0.004	1.44 (0.86~2.40)	0.161
靶病变血运重建	65 (8.5%)	187 (5.4%)	1.69 (1.28~2.45)	<0.001	1.72 (1.11~2.67)	0.015	1.77 (1.32~2.38)	<0.001	1.51 (1.08~2.10)	0.015
靶血管血运重建	74 (9.7%)	246 (7.1%)	1.47 (1.13~1.90)	0.004	1.59 (1.07~2.37)	0.023	1.51 (1.15~1.98)	0.003	1.27 (0.94~1.72)	0.119
支架内血栓	16 (2.1%)	55 (1.6%)	1.38 (0.79~2.40)	0.260	1.22 (0.53~1.82)	0.646	1.36 (0.75~2.48)	0.305	1.21 (0.62~2.35)	0.573
主要不良心血管事件	121 (15.8%)	273 (7.9%)	2.15 (1.74~2.67)	<0.001	1.53 (1.11~2.12)	0.009	2.18 (1.73~2.73)	<0.001	1.45 (1.12~1.87)	0.004

2.4 PCI 术后风险模型

如图3列线图所示,PCI 风险预测模型能够预测 PCI 术后3年心血管不良事件的发生风险,C 指数为 0.676。内部验证检验结果如图4所示,提示模型拟合良好。

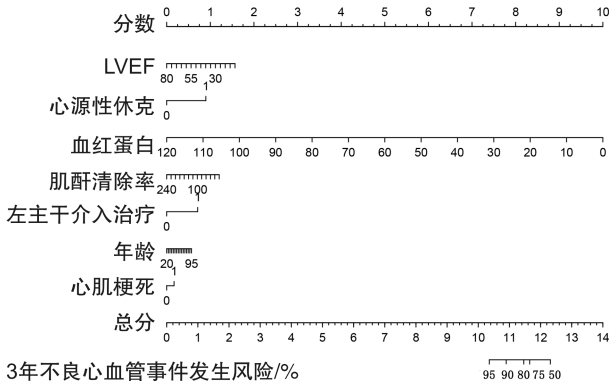


图3 PCI 术后3年不良心血管事件风险预测列线图
Figure 3 The nomogram for predicting 3-year risk of adverse cardiovascular events after PCI

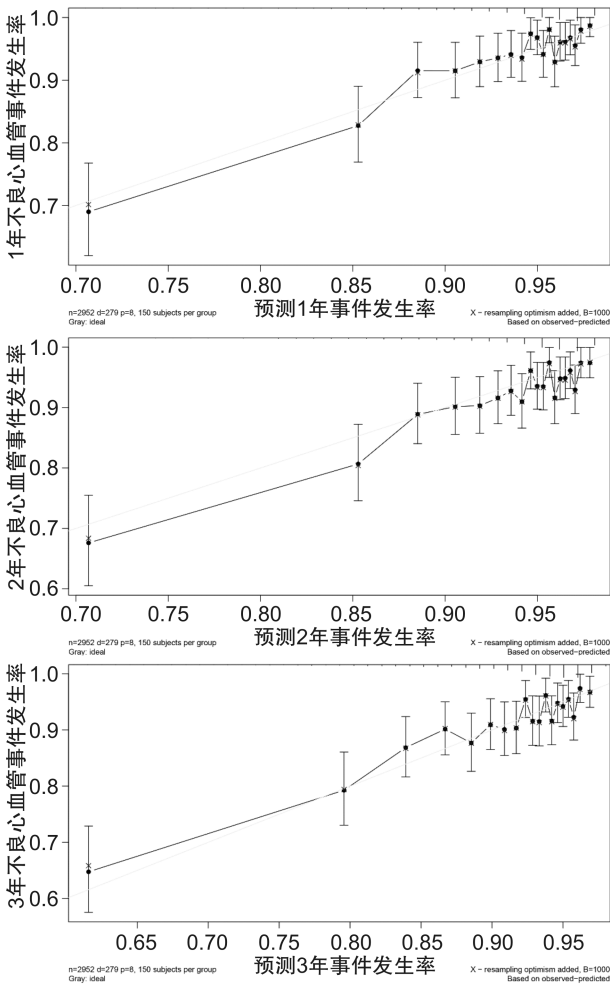


图4 预测模型验证曲线

Figure 4 The validation curves of the prediction model

3 讨论

本研究为单中心、大样本、连续入组的针对亚洲人群的前瞻性队列研究,应用倾向性评分匹配、逆概率加权及 Cox 回归分析证实,贫血可显著增加 PCI 术后患者的不良心血管事件的发生率;本研究建立的预测模型可有效预测患者 PCI 术后3年不良心血管事件的发生风险。

本研究队列中,18%行 PCI 治疗的患者合并贫血,与既往队列研究相当(16%~30%)^[3,8]。本研究支持贫血会增加 PCI 术后心血管事件风险增加的观点,但既往研究结果存在差异。多项研究应用多变量回归分析等方式证实贫血会增加急性冠脉综合征患者的出血、支架内再狭窄、死亡等不良心血管事件风险^[3-4,9-10]。但也有研究显示,贫血不能增加急性冠脉综合征患者远期不良事件风险或仅轻度增加^[11-12]。既往研究纳入的多为急性冠脉综合征患者,本研究纳入人群为所有首次行 PCI 治疗的患者,包含急性冠脉综合征患者,但是也包含符合其他介入指征的患者,建立的风险模型中贫血起到了重要的作用,为进一步探讨贫血对 PCI 术后患者的预后价值提供了依据。

贫血导致 PCI 术后患者不良心血管事件发生风险增加已在既往研究中得到验证,但原因仍然存在争议。本研究发现,全因死亡风险增加是贫血患者不良心血管事件风险增加的主要因素之一,而心源性死亡在贫血组和非贫血组间不存在显著差异。由此可知,非心源性因素才是贫血患者死亡的主要风险,这点与 Al-Hijji 等^[3]研究一致。贫血患者通常年龄更高,合并高血压、慢性肾病、脑血管疾病等慢性疾病的概率更高。目前研究认为贫血本身即是衰弱和健康状态不佳的标志,年龄增长以及各种慢性合并疾病又会进一步加重衰弱,导致贫血患者出现不良事件甚至死亡风险显著增加,尤其是非心源性死亡的风险进一步增加^[13-15]。因此监测接受 PCI 治疗患者的血红蛋白水平,针对性改善贫血状态,降低衰弱评分,也许是降低 PCI 不良预后的有效方法之一。

既往研究显示,急性冠脉综合征患者接受输血治疗不能改善预后,甚至会增加住院期间死亡、心肌梗死及心力衰竭风险^[16-17]。考虑到输血通常针对血红蛋白浓度低于 80 g/L 甚至 70 g/L 的患者,本研究针对中重度(血红蛋白<90 g/L)贫血患者进行分析,高达 41%的中重度贫血患者在住院期间接受了输血治疗,结果显示输血对于住院期间的全因死亡、心源性死亡以及3年不良心血管事件风险均无显著预后价值。研究结果与既往研究存在较大差异,考虑到本研究纳入的中重度贫血患者较少,输血的预后价值尚需进一步研究探索。

本研究存在一定的局限性。首先本研究为观察性研究,本身存在随机化偏倚,但通过倾向性评分匹

配、逆概率加权以及多因素 Cox 回归进一步减少了偏倚,结果可信。其次,本研究缺乏对于患者规范用药治疗的长期随访数据,无法分析由于贫血导致抗血小板治疗等是否规范应用,从而导致其预后价值分析可能存在偏倚。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2019, 140(3):240-261.
- [2] Cao D, Mehran R, Dangas G, et al. Validation of the academic research consortium high bleeding risk definition in contemporary PCI patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21):2711-2722.
- [3] Al-Hijji MA, Gulati R, Lennon RJ, et al. Outcomes of percutaneous coronary interventions in patients with anemia presenting with acute coronary syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10):1448-1461.
- [4] Hariri E, Hansra B, Barringhaus KG, et al. Trends, predictors, and outcomes associated with 30-day hospital readmissions after percutaneous coronary intervention in a high-volume center predominantly using radial vascular access[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(12):1525-1531.
- [5] Fu N, Li X, Yang S, et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Angiology*, 2013, 64(3):188-194.
- [6] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction(2018)[J]. *Circulation*, 2018, 138(20):e618-e651.
- [7] Cutlip DE, Nakazawa G, Krucoff MW, et al. Autopsy validation study of the academic research consortium stent thrombosis definition[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(5):554-559.
- [8] Faggioni M, Baber U, Sartori S, et al. Influence of baseline anemia on dual antiplatelet therapy cessation and risk of adverse events after percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4):e007133.
- [9] Hussein A, Awad MS, Sabra AM, et al. Anemia is a novel predictor for clinical ISR following PCI[J]. *Egypt Heart J*, 2021, 73(1):40.
- [10] Gao M, Zhang X, Qin L, et al. Discharge hemoglobin association with long-term outcomes of ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020:8647837.
- [11] Liu Y, Yang YM, Zhu J, et al. Anaemia and prognosis in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1):43-55.
- [12] Lawler PR, Filion KB, Dourian T, et al. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(2):143-53. e5.
- [13] Singh M, Rihal CS, Roger VL, et al. Comorbid conditions and outcomes after percutaneous coronary intervention[J]. *Heart*, 2008, 94(11):1424-1428.
- [14] Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: The FRAILTY-AVR Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6):689-700.
- [15] Zazzara MB, Vetrano DL, Carfi A, et al. Frailty and chronic disease[J]. *Panminerva Med*, 2019, 61(4):486-492.
- [16] Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction(the CRIT Randomized Pilot Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(8):1108-1111.
- [17] Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(2):132-139.

(收稿日期:2022-09-20)