

# 血清白蛋白及球蛋白比值与慢性心力衰竭患者近期预后的相关性研究

张圆玉<sup>1</sup> 杨飞云<sup>2</sup> 王立立<sup>3</sup> 陈淑霞<sup>3</sup> 谷剑<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的:探索白蛋白及球蛋白比值(AGR)与慢性心力衰竭(心衰)患者近期内发生主要不良心血管事件(MACE)的相关性。方法:选取2021年3月—2022年3月河北省人民医院心血管内科住院的心衰患者362例,随访出院后6个月内是否发生MACE,分为MACE组115例和非MACE组247例。对MACE组与非MACE组临床资料进行统计分析。采用Log Rank检验分析不同AGR分组MACE累积生存率的差异。采用Cox比例风险回归模型分析MACE的风险因素。采用ROC曲线评估AGR对MACE的预测价值。结果:基线资料分析,与非MACE组比较,MACE组AGR水平明显低于非MACE组,差异有统计学意义[1.24(1.09,1.39) vs 1.39(1.23,1.59),  $P < 0.001$ ]。AGR与心衰严重程度相关性分析中,整体心衰人群、MACE组及非MACE组分别发现AGR水平随着NHYA心功能分级的增加而降低,差异分别有统计学意义[ $P < 0.001$ ,  $P = 0.008$ ,  $P = 0.003$ ]。Log Rank检验中,AGR低水平组MACE累积生存率明显低于高水平组(Wald  $\chi^2 = 19.593$ ,  $P_{\text{Log Rank}} < 0.001$ )。多因素Cox回归分析显示,AGR、尿酸、糖尿病、心房颤动是慢性心力衰竭患者近期MACE的独立预测因素[ $HR = 0.171$ , 95% $CI(0.063 \sim 0.460)$ ,  $P < 0.001$ ;  $HR = 1.003$ , 95% $CI(1.001 \sim 1.004)$ ,  $P = 0.001$ ;  $HR = 1.75$ , 95% $CI(1.189 \sim 2.575)$ ,  $P = 0.005$ ;  $HR = 1.821$ , 95% $CI(1.222 \sim 2.715)$ ,  $P = 0.003$ ]。ROC曲线分析中,AGR诊断MACE的ROC曲线下面积为0.681[95% $CI(0.623 \sim 0.740)$ ,  $P < 0.001$ ],灵敏度及特异度分别为60.9%和68.8%。结论:AGR与慢性心衰患者近期预后相关,是慢性心衰近期MACE发生率的独立危险因素,对近期发生MACE有一定的预测价值。

**[关键词]** 心力衰竭;白蛋白;球蛋白;白蛋白及球蛋白比值;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.013

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

## Correlation between serum albumin-globulin ratio and short-term prognosis in patients with chronic heart failure

ZHANG Yuanyu<sup>1</sup> YANG Feiyun<sup>2</sup> WANG Lili<sup>3</sup> CHEN Shuxia<sup>3</sup> GU Jian<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050017, China; <sup>2</sup>Graduate School, Hebei North University; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Hebei Provincial People's Hospital)

Corresponding author: CHEN Shuxia, E-mail: shuxia.chen@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the correlation between albumin to globulin ratio(AGR) and recent major adverse cardiovascular events(MACE) in patients with chronic heart failure. **Methods:** A total of 362 patients with heart failure admitted to the Department of Cardiovascular Medicine, Hebei General Hospital from March 2021 to March 2022 were selected to follow up whether they developed MACE within 6 months after discharge. They were divided into two groups, 115 patients in the MACE group and 247 patients in the non-MACE group. The clinical

<sup>1</sup>河北医科大学研究生学院(石家庄,050017)

<sup>2</sup>河北北方学院研究生学院

<sup>3</sup>河北省人民医院心内科

通信作者:陈淑霞,E-mail:shuxia.chen@126.com

引用本文:张圆玉,杨飞云,王立立,等.血清白蛋白及球蛋白比值与慢性心力衰竭患者近期预后的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2023,39(8):636-643. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.013.

[7] 张靓,严中亚,申运华,等.3D打印辅助的个体组合支架在A型主动脉夹层手术中的应用[J].临床心血管病杂志,2022,38(6):444-448.

[8] 杨探,廖斌,兰永树,等.三分支腹膜支架行主动脉弓重建治疗StanfordA型主动脉夹层效果的临床随访[J].中国胸心血管外科临床杂志,2019,26(9):933-935.

[9] Mirabella T, MacArthur JW, Cheng D, et al. Author Correction:3D-printed vascular networks direct thera-

peutic angiogenesis in ischaemia[J]. Nat Biomed Eng, 2020,4(5):572.

[10] Ferrari E, Gallo M, Wang C, et al. Three-dimensional printing in adult cardiovascular medicine for surgical and transcatheter procedural planning, teaching and technological innovation[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020,30(2):203-214.

(收稿日期:2022-10-23)

data of MACE group and non-MACE group were analyzed statistically. Log Rank test was used to analyze the difference of MACE cumulative survival in different AGR groups. Cox proportional hazard regression model was used to analyze the risk factors of MACE. The predictive value of AGR to MACE was evaluated by ROC curve.

**Results:** Based on baseline data analysis, AGR level in the MACE group was significantly lower than that in the non-MACE group, and the difference was statistically significant[1.24(1.09, 1.39) vs 1.39(1.23, 1.59),  $P < 0.001$ ]. In the analysis of the correlation between AGR and severity of heart failure, it was found that the level of AGR decreased with the increase of NHYA cardiac function classification in the overall heart failure population, MACE group and non-MACE group, respectively, and the difference was statistically significant( $P < 0.001$ ,  $P = 0.008$ ,  $P = 0.003$ ). In Log Rank test, the MACE cumulative survival rate of the low AGR group was significantly lower than that of the high AGR group( $Wald \chi^2 = 19.593$ ,  $P_{Log Rank} = P < 0.001$ ). Multi-factor Cox regression analysis showed that AGR, uric acid, Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation were independent predictors of recent MACE in patients with chronic heart failure[ $HR = 0.171$ , 95% $CI(0.063-0.460)$ ,  $P < 0.001$ ;  $HR = 1.003$ , 95% $CI(1.001-1.004)$ ,  $P = 0.001$ ;  $HR = 1.75$ , 95% $CI(1.189-2.575)$ ,  $P = 0.005$ ;  $HR = 1.821$ , 95% $CI(1.222-2.715)$ ,  $P = 0.003$ ]. In ROC curve analysis, the area under ROC curve for AGR diagnosis of MACE was 0.681[95% $CI(0.623-0.740)$ ,  $P < 0.001$ ], and the sensitivity and specificity were 60.9% and 68.8%, respectively. **Conclusion:** AGR is associated with the short-term prognosis of patients with chronic heart failure, it is an independent risk factor for the recent incidence of MACE in chronic heart failure and has a certain value in predicting the recent occurrence of MACE.

**Key words** heart failure; albumin; globulin; albumin to globulin ratio; prognosis

心力衰竭(心衰)是心血管疾病的终末期阶段,尽管医学不断进步,但心衰目前仍然是一个患病率持续增加及预后欠佳的重要公共卫生问题<sup>[1-2]</sup>。近年来研究证明,心衰的发生发展与氧化应激、炎症反应、营养不良等密切相关<sup>[3-6]</sup>。血清白蛋白与球蛋白比值(AGR)反映了机体的营养及炎症状态,作为一种新型的风险预测指标,既往研究多集中在恶性肿瘤(结直肠癌、肺癌、尿路上皮癌等)<sup>[7-8]</sup>、慢性肾脏病<sup>[9-10]</sup>等方面,目前关于AGR与心血管疾病的研究鲜有报道,与心衰的相关性更是较少关注。据了解,先前关于AGR与心衰为数不多的相关研究主要集中于射血分数下降型心衰(HFrEF)、射血分数保留型心衰(HFpEF)以及首次诊断的心衰,缺少AGR与慢性心衰患者整体人群临床预后的相关研究。基于此,本研究通过探讨AGR与慢性心衰患者心功能严重程度及近期预后的关系,旨在评估AGR与慢性心衰患者近期不良预后的相关性,有助于此类患者风险分层及临床管理,从而改善慢性心衰患者的临床预后。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性连续纳入2021年3月—2022年3月河北省人民医院心血管内科住院治疗的慢性心衰患者416例,根据纳入、排除标准,随访过程中37例失访,最终纳入362例,男234例(64.6%),平均年龄(69.78±11.19)岁,其中缺血性心肌病192例(53%),高血压性心脏病48例(13.3%),瓣膜心脏病41例(11.3%),扩张型心肌病33例(9.1%),心律失常性心脏病30例(8.3%),其他原因18例(5.0%)。根据随访6个月内是否发生主要不良心

血管事件(MACE),分为MACE组115例(31.8%)和非MACE组247例(68.2%)。

纳入标准:①慢性心衰的诊断均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[11]</sup>中有关慢性心衰诊断标准;②病历资料完整。排除标准:①肥厚型梗阻性心脏病、甲状腺功能亢进性心肌病、限制性心肌病;②严重肺部疾病急性发作;③严重肝肾功不全;④恶性肿瘤及血液系统疾病;⑤自身免疫性疾病;⑥血液透析、腹膜透析,近期输入人白蛋白及长期口服蛋白粉的患者。

本研究已获得河北省人民医院伦理委员会审查批准(No:2023069)。

### 1.2 方法

从电子病历中收集所有患者一般临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、体质指数(BMI)、收缩压、舒张压、心率、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、合并症(冠心病、高血压、糖尿病、心房颤动等)。记录患者入院首次空腹状态下实验室指标:NT-proBNP、C反应蛋白(CRP)、血红蛋白(Hb)、淋巴细胞计数、白蛋白、总蛋白、总胆红素、空腹血糖、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐、尿酸、估算肾小球滤过率(eGFR)。根据公式计算 $AGR = \frac{\text{血清白蛋白}}{\text{总蛋白} - \text{白蛋白}}$ ,按AGR三分位水平分为低水平AGR( $AGR < 1.24$ )121例(33.4%),中水平AGR( $1.24 \leq AGR < 1.46$ )121例(33.4%)和高水平AGR( $AGR \geq 1.46$ )120例(33.2%)。超声心动图指标:左心室射血分数(LVEF)。院外服药情况:袢利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体II拮抗剂(ACEI/ARB)、 $\beta$ 受体阻滞

剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂等。

随访6个月,记录患者发生MACE,包括心衰加重再入院、缺血性脑卒中、恶性心律失常(心室颤动)及心源性死亡等,随访时间截至2022年9月。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 秩和检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,组间相互比较以 $\alpha$ 卡方分割法校正 $P$ 值。AGR与NYHA心功能分级的相关性分析采用单因素方差分析。采用Log Rank检验,并绘制Kaplan-Meier生存曲线分析不同AGR分组的MACE累积生存率。采用Cox比例风险回归模型评估MACE的独立预测因素,采用ROC曲线分析AGR对MACE的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组基线资料比较

2组临床基线特征比较,与非MACE组比较,MACE组年龄、吸烟史、糖尿病、心房颤动、LVEF、CRP、尿酸均显著增高,而舒张压、血红蛋白、白蛋白、eGFR均显著减低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MACE组AGR水平明显低于非MACE组,差异有统计学意义[1.24(1.09, 1.39) vs 1.39(1.23, 1.59),  $P < 0.001$ ]。2组性别、BMI、饮酒史、收缩压、心率、NYHA分级、NT-proBNP、淋巴细胞计数、总胆红素、空腹血糖、TC、LDL-C、肌酐、袂利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂、ANRI、SGLT-2抑制剂、冠心病、高血压差异无统计学意义。见表1。

### 2.2 AGR与慢性心衰严重程度相关性分析

慢性心衰整体患者心功能IV级的AGR水平明显低于心功能II级、III级心衰患者(1.28 $\pm$ 0.25 vs 1.46 $\pm$ 0.29, 1.39 $\pm$ 0.26,  $P < 0.001$ ),差异有统计学意义。MACE组与非MACE组不同心功能(NHYA)分级的AGR水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。AGR水平随着NHYA心功能分级的增加而降低(图1)。MACE组(图1a)心功能IV级AGR水平明显低于心功能II级、III级心衰患者(1.17 $\pm$ 0.22 vs 1.35 $\pm$ 0.27, 1.29 $\pm$ 0.24,  $P = 0.008$ ),经LSD- $t$ 校正后,差异仍有统计学意义( $P = 0.007$ ,  $P = 0.018$ );心功能II级与心功能III级患者的AGR水平比较,差异无统计学意义( $P = 0.318$ )。非MACE组(图1b)心功能IV级患者

AGR水平明显低于心功能II级、III级心衰患者(1.51 $\pm$ 0.29 vs 1.43 $\pm$ 0.27, 1.35 $\pm$ 0.26,  $P = 0.003$ ),经LSD- $t$ 校正后,差异仍有统计学意义( $P = 0.001$ ,  $P = 0.023$ );心功能II级与心功能III级患者的AGR水平比较,差异无统计学意义。

### 2.3 不同AGR水平分组近期MACE发生率比较及Kaplan-Meier曲线

随访6个月,有115例发生MACE事件(心衰加重再入院97例,心源性死亡14例、室颤2例,缺血性脑卒中2例),其中AGR低水平组55例(47.8%),中水平组37例(32.2%),高水平组23例(20%)。AGR低水平组MACE发生率明显高于中水平组及高水平组(图2a),差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),并绘制Kaplan-Meier生存曲线(图2b)。3组MACE累积生存率比较,差异有统计学意义(Wald  $\chi^2 = 19.960$ ,  $P < 0.001$ )。并进行3组间两两比较,采用 $\alpha$ 卡方分割法校正 $P$ 值( $P < 0.0167$ ),差异有统计学意义。低水平组与高水平组MACE累积生存率比较,差异有统计学意义(Wald  $\chi^2 = 19.593$ ,  $P_{\text{Log Rank}} < 0.001$ );低水平组与中水平组MACE发生率比较,差异无统计学意义(Wald  $\chi^2 = 5.515$ ,  $P_{\text{Log Rank}} = 0.019$ );中水平组与高水平组差异无统计学意义(Wald  $\chi^2 = 4.417$ ,  $P_{\text{Log Rank}} = 0.036$ )。

### 2.4 MACE危险因素分析

慢性心衰患者发生MACE的单因素及多因素Cox回归分析。以慢性心衰患者近期内是否发生MACE为因变量,以基线资料中的一般临床特征、实验室检查、合并疾病为自变量,进行单因素Cox回归分析显示,年龄、舒张压、吸烟史、糖尿病、心房颤动、eGFR、尿酸、CRP、血清白蛋白、AGR、血红蛋白与MACE相关( $P < 0.05$ )。调整性别、冠心病、高血压、NT-proBNP、LVEF协变量后,将上述有统计学差异指标纳入多因素Cox回归分析显示,AGR、糖尿病、房颤、尿酸是MACE独立危险因素( $P < 0.05$ )。上述纳入多因素Cox比例风险回归模型的因素均不存在多重共线性,其方差膨胀因子VIF均低于10。见表2。

### 2.5 AGR对MACE预测价值

采用ROC曲线分析AGR对MACE的预测价值,结果显示ROC的曲线下面积(AUC)为0.681(95%CI 0.623~0.740,  $P < 0.001$ ),AGR最佳截断值为1.28,灵敏度及特异度分别为60.9%和68.8%,约登指数为0.30。当AGR $<$ 1.28时,MACE发生率较高。见图3。

## 3 讨论

心衰作为一种复杂的临床综合征,其显著的患病率、再入院率及死亡率严重影响患者的生活质

量,并加剧了社会经济负担。有效可靠的对慢性心衰的不良预后风险进行评估是疾病治疗过程中重要的一部分,而选取简易、经济的实验室指标作为心衰预后的预测因子更具成本效益及可行性。本

研究分析了362例慢性心衰患者血清AGR与慢性心衰患者近期预后的相关性,经多因素Cox风险回归分析证明,AGR是慢性心衰患者近期发生MACE的独立危险因素。

表1 MACE组与非MACE组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between MACE group and non-MACE group

例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

项目	整体人群(362例)	非MACE组(247例)	MACE组(115例)	$t/Z/\chi^2$	$P$
男性	234(64.6)	166(67.2)	68(59.1)	2.239	0.135
年龄/岁	69.78±11.19	68.28±10.82	73.00±11.31	3.808	<0.001
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	25.39(22.89,27.92)	25.61(23.00,28.05)	24.80(22.19,27.68)	0.809	0.418
收缩压/mmHg	131(114,152)	132(116,152)	129(112,145)	1.328	0.184
舒张压/mmHg	78(69,88)	79(70,89)	75(66,85)	2.498	0.012
心率/(次/min)	84(70,98)	84(72,98)	81(69,96)	1.415	0.157
NYHA III/IV级	306(84.5)	207(83.8)	99(86.1)	0.312	0.576
冠心病	232(64.1)	152(61.5)	80(69.6)	2.197	0.138
高血压	228(64.1)	149(60.3)	79(68.7)	2.359	0.125
糖尿病	149(41.2)	88(35.6)	61(53.0)	9.827	0.002
心房颤动	136(37.6)	80(32.4)	56(48.7)	8.896	0.003
吸烟史	79(21.8)	46(18.6)	33(28.7)	4.666	0.031
饮酒史	40(11.0)	24(9.7)	16(13.9)	1.406	0.236
袪利尿剂	284(78.5)	198(80.2)	86(74.8)	1.343	0.246
醛固酮受体拮抗剂	291(80.4)	204(82.6)	87(75.7)	2.396	0.122
ACEI/ARB	44(12.2)	29(11.7)	15(13.0)	0.125	0.724
β-受体阻滞剂	255(70.4)	180(72.9)	75(65.2)	2.21	0.137
ANRI	189(52.2)	135(54.7)	54(47.0)	1.864	0.172
SGLT-2抑制剂	77(21.3)	52(21.1)	25(21.7)	0.022	0.882
LVEF/%	44(34,57)	41(34,56)	47(37,59)	2.172	0.030
NT-proBNP/(ng/L)	2 993(1 094,7 792)	2 704(1 123,7 081)	3 799(1 063,8 835)	1.381	0.167
CRP/(mg/L)	6.32(3.27,14.12)	5.39(2.65,12.01)	9.75(4.34,19.29)	3.378	0.001
WBC/(×10 <sup>9</sup> /L)	7.16(5.69,9.05)	7.35(5.82,9.01)	6.80(5.40,9.04)	0.953	0.341
Hb/(g/L)	128(113,139)	130(116,141)	122(104,135)	3.537	<0.001
淋巴细胞计数/(×10 <sup>9</sup> /L)	1.36(0.96,1.86)	1.42(1.01,1.87)	1.20(0.89,1.78)	1.625	0.104
总蛋白/(g/L)	64.28±7.06	64.45±6.64	63.90±7.90	0.692	0.489
白蛋白/(g/L)	36.62±4.74	37.36±4.37	35.04±5.13	4.432	<0.001
总胆红素/(μmol/L)	16.15(12.58,24.53)	16.00(13.10,24.10)	16.60(11.65,25.80)	0.045	0.964
空腹血糖/(mmol/L)	5.77(5.06,7.83)	5.60(5.03,7.46)	6.25(5.15,8.39)	1.685	0.092
TC/(mmol/L)	3.68(3.10,4.44)	3.73(3.16,4.42)	3.54(3.02,4.61)	1.391	0.164
LDL-C/(mmol/L)	2.28(1.81,2.92)	2.31(1.85,2.91)	2.18(1.68,2.91)	1.371	0.170
肌酐/(μmol/L)	85.80(71.10,112.63)	84.20(71.70,109.85)	93.80(69.80,120.50)	1.045	0.296
尿酸/(μmol/L)	400.35(315.30,481.53)	388.40(311.80,473.95)	421.20(329.25,506.25)	2.172	0.030
eGFR/(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	71.57(53.81,86.06)	72.90(57.74,87.69)	66.88(47.01,82.76)	2.513	0.012
AGR	1.35(1.17,1.53)	1.39(1.23,1.59)	1.24(1.09,1.39)	5.559	<0.001

注:1 mmHg=0.133 kPa。

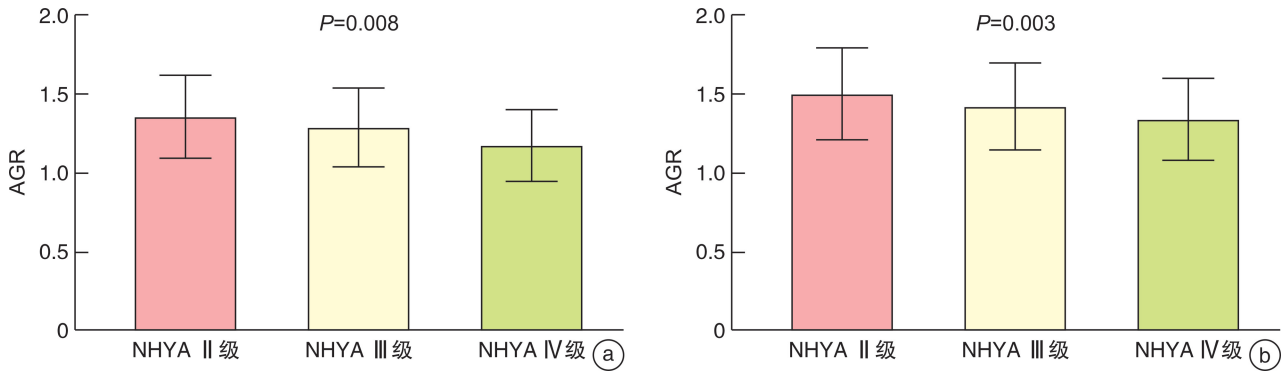
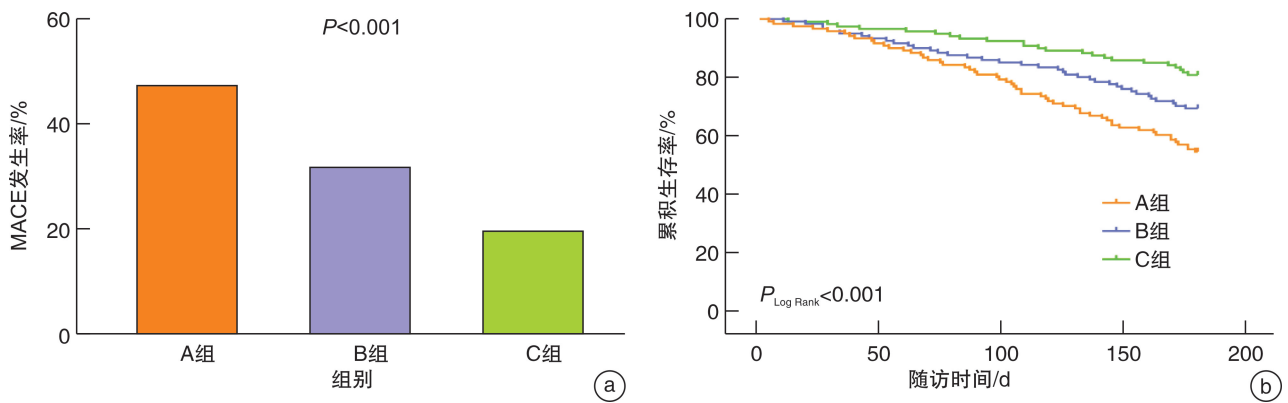


图1 MACE组与非MACE组的AGR与NYHA心功能分级的相关性

Figure 1 Correlation between AGR and NYHA class in patients with chronic heart failure



a:慢性心衰患者不同AGR组的MACE发生率对比图;b:慢性心衰患者不同AGR组与MACE累积生存率的Kaplan-Meier曲线;A组=低水平组;B组=中水平组;C组=高水平组。

图2 MACE发生率和Kaplan-Meier曲线

Figure 2 MACE incidence and Kaplan-Meier curves

表2 CHF患者近期发生MACE的单因素和多因素Cox比例风险回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox proportional risk regression analysis of recent MACE in CHF patients

项目	单因素 Cox 分析			多因素 Cox 分析		
	P 值	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI
性别	0.141	1.322	0.912~1.918	0.264	0.775	0.495~1.212
年龄	<0.001	1.033	1.016~1.051	0.178	1.013	0.994~1.033
舒张压	0.007	0.983	0.971~0.995	0.112	0.989	0.975~1.003
吸烟史	0.023	1.600	1.068~2.396	0.224	1.364	0.828~2.247
冠心病	0.115	1.377	0.925~2.048	0.695	1.094	0.698~1.713
高血压	0.111	1.378	0.929~2.043	0.172	1.350	0.877~2.079
糖尿病	0.001	1.854	1.285~2.674	0.005	1.750	1.189~2.575
心房颤动	0.003	1.730	1.200~2.495	0.003	1.821	1.222~2.715
eGFR	0.007	0.987	0.978~0.997	0.790	0.999	0.988~1.009
尿酸	0.016	1.568	1.087~2.261	0.001	1.003	1.001~1.004
NT-proBNP	0.055	1.000	1.000~1.000	0.691	1.000	1.000~1.000
CRP	0.002	1.011	1.004~1.018	0.529	1.002	0.995~1.010
白蛋白	<0.001	0.907	0.872~0.943	0.083	0.955	0.906~1.006
AGR	<0.001	0.100	0.047~0.213	<0.001	0.171	0.063~0.460
血红蛋白	<0.001	0.985	0.977~0.993	0.853	0.999	0.990~1.009
LVEF	0.066	1.013	0.999~1.026	0.373	1.007	0.991~1.023

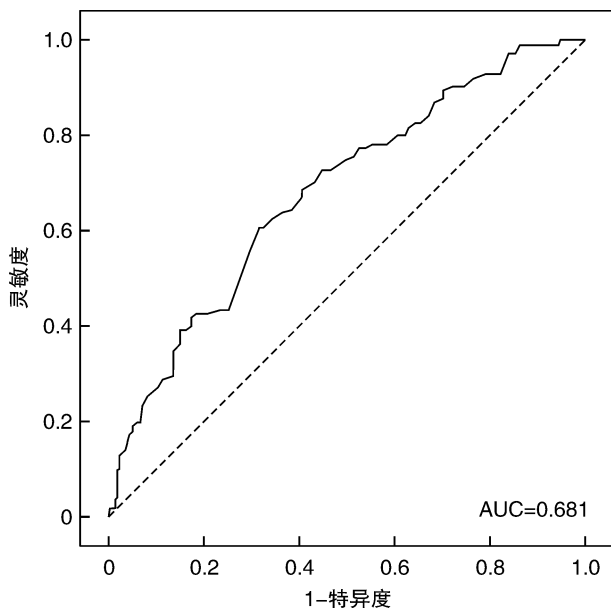


图3 AGR对MACE预测价值的ROC曲线

Figure 3 ROC curve of AGR's predictive value to MACE

AGR是由两个显著且负向相关的生物指标构成的综合指标,其反映了白蛋白与非白蛋白成分(包括球蛋白、急性期反应物、细胞因子和其他炎症蛋白)之间的比值。血清白蛋白由肝细胞产生,不仅维持机体胶体渗透压及内皮稳定,在抗氧化、抗炎、抗血栓过程中也发挥着重要的作用<sup>[12-13]</sup>。血清白蛋白可作为重要指标参与患者营养状况的评估<sup>[14]</sup>。有研究表明,白蛋白可通过选择性抑制促炎因子TNF- $\alpha$ 诱导的主动脉内皮细胞中血管细胞黏附分子的表达上调和单细胞粘附<sup>[15]</sup>及核因子- $\kappa$ B-诱导型一氧化氮合酶通路的激活<sup>[16]</sup>等机制,从而发挥抗炎作用。而且血清白蛋白富含丰富的硫醇基,是活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的有效清除剂<sup>[17]</sup>,其分解代谢是合成线粒体抗氧化剂谷胱甘肽的含硫氨基酸的来源<sup>[18]</sup>,并可结合和失活自由金属,如铜、铁等<sup>[19]</sup>,此外白蛋白通过结合胆红素<sup>[20]</sup>,抑制脂质过氧化,直接或间接发挥抗氧化作用。有大量研究显示血清白蛋白是预测新发心衰风险<sup>[21]</sup>及心衰临床预后的重要因素<sup>[22-23]</sup>。球蛋白由免疫系统和肝脏产生,是主要非白蛋白成分,与宿主免疫反应及炎症反应密切相关,体现了炎性标志物的累积暴露<sup>[24-25]</sup>。较高水平的非白蛋白成分(包括球蛋白、CRP等)与心血管病的不良预后相关<sup>[25-26]</sup>。

既往研究证明AGR与多种恶性肿瘤的预后显著相关<sup>[7-8]</sup>,并可作为慢性肾脏病生存风险的预测指标<sup>[9]</sup>。近期有研究证实,较低的白蛋白及球蛋白比值对心血管疾病的不良预后有一定的预测价值<sup>[27-31]</sup>。2021年石雨蒙<sup>[27]</sup>研究显示在中国H型

高血压患者合并糖尿病患者人群中,AGR水平的降低是心血管病全因死亡的风险因素,并证明了AGR水平与心血管死亡呈非线性L型相关。2018年Li等<sup>[28]</sup>研究报道,在404例首次诊断心衰患者的调查研究中观察到较高水平AGR与心衰患者良好的总生存期显著相关。另有,Niedziela等<sup>[29]</sup>的研究纳入999例HFrEF患者,比较AGR与HFrEF患者全因死亡的相关性,结果提示AGR是HFrEF患者90d和1年的全因死亡率的独立预测因子,截断值分别是1.2和1.38。此外,2022年Otaki等<sup>[30]</sup>研究针对224例女性HFpEF患者进行调查,结果显示低水平AGR( $<1.07$ )是女性HFpEF患者发生不良心血管事件及心源性再入院的独立预测因子。

值得注意的是,本研究中单因素Cox回归分析提示白蛋白、CRP与慢性心衰患者的预后显著相关,但多因素Cox回归分析中,校正混杂因素后未能保持,进一步表明了AGR作为白蛋白及球蛋白的联合指标较白蛋白、CRP对慢性心衰患者临床预后的预测更稳定,更有优势;并发现慢性心衰患者的AGR水平随着心功能严重程度的升高而降低。同样,Tsai等<sup>[10]</sup>研究表明,AGR对腹膜透析患者的全因死亡率及心血管死亡率的预测价值高于血清白蛋白,考虑AGR作为一个综合指标较少受体液因素的干扰,是更稳定的生物标志物。

在慢性心衰中AGR的变化与短期内发生MACE的潜在机制尚不甚清楚,但有研究证明在异丙肾上腺素诱导的HF大鼠模型中AGR的减少,考虑与氧化应激、炎症反应有一定的相关性<sup>[32]</sup>。亦有研究显示,在心衰进展过程中,氧化应激及炎症反应引起心肌组织损伤,并引起胶原蛋白和其他基质蛋白沉积的增加,进而导致心肌纤维化及心室重塑<sup>[3-4]</sup>;心衰患者因体液潴留、肠道水肿等原因营养摄入不足,继发蛋白丢失性肠病、肾功能不全所致蛋白质的丢失以及炎症反应使机体处于高代谢状态导致营养不良,而营养不良进一步加剧炎症反应,进而增加了心衰患者恶病质及不良预后风险<sup>[12-14,33-34]</sup>,从而引起白蛋白的降低,非白蛋白成分的升高,或二者同时发生,导致AGR水平降低,在慢性心衰的进展中形成恶性循环。

本研究基线资料分析发现MACE组LVEF明显高于非MACE组,与既往研究不同<sup>[35-36]</sup>,考虑与纳入人群中选取的射血分数保留型心衰患者所占比例较高所致。另有研究统计近年来HFpEF患者的再入院率及死亡率逐年增加<sup>[37-39]</sup>,左室舒张功能障碍、充盈受损,血管内皮功能障碍及肺功能损伤加重等原因导致HFpEF心衰患者预后较差。与非MACE组比较,MACE组舒张压较低,这与

既往某些研究一致<sup>[40]</sup>,较低水平的舒张压可能导致心肌灌注不足,造成心脏功能进一步受损,导致心衰患者预后不良<sup>[41-42]</sup>。同时,发现 MACE 组患者年龄更大,吸烟史比例更多,糖尿病、心房颤动患病率更高,CRP、尿酸水平更高;非 MACE 组白蛋白、血红蛋白、AGR、eGFR 水平更高,差异具有统计学意义,与既往研究结果一致<sup>[30,35-36]</sup>。本研究多因素 Cox 风险回归分析结果显示尿酸、糖尿病、心房颤动亦是心衰患者短期内发生 MACE 的危险因素,与既往研究一致<sup>[43-46]</sup>。

综上所述,本研究结果发现,AGR 作为一个反映营养状态及炎症状态的综合指标,AGR 与心功能严重程度呈负相关,是慢性心衰患者近期 MACE 发生率的独立危险因素,对慢性心衰患者近期内发生不良心血管事件有一定预测价值。本研究存在一定的局限性,第一,本研究为单中心、小样本的回顾性研究,可能存在一定的偏倚;第二,本研究在 AGR 对心衰预后的性别差异以及射血分数不同类型方面未进行详细阐述;第三,随访时间较短,不能反映长远预后;第四,在慢性心衰中 AGR 的变化与预后风险的潜在机制尚不清楚,未来可能需大样本、多中心的队列研究以及进行长期随访来提供证据支持。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review [J]. *Heart*, 2022, 108(17): 1351-1360.
- [2] 程敏, 廖玉华, 袁璟. 2022 ESC 速递: 心力衰竭相关临床研究解读 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(10): 774-776.
- [3] Van der Pol A, van Gilst WH, Voor AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435.
- [4] Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: what do we really know [J]? *Circ Res*, 2016, 119(1): 159-176.
- [5] Sze S, Pellicori P, Zhang J, et al. Malnutrition, congestion and mortality in ambulatory patients with heart failure [J]. *Heart*, 2019, 105(4): 297-306.
- [6] Lourenço BH, Vieira LP, Macedo A, et al. Nutritional status and adequacy of energy and nutrient intakes among heart failure patients [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 93(5): 541-548.
- [7] Chi J, Xie Q, Jia J, et al. Prognostic value of albumin/globulin ratio in survival and lymph node metastasis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cancer*, 2018, 9(13): 2341-2348.
- [8] Yuk HD, Ku JH. Role of systemic inflammatory response marker in urothelial carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1473.
- [9] Wu PP, Hsieh YP, Kor CT, et al. Association between albumin-globulin ratio and mortality in patients with chronic kidney disease [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1991.
- [10] Tsai CC, Hsieh YP, Tsai SM, et al. Superiority of albumin-globulin ratio over albumin to predict mortality in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19764.
- [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] Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia [M]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [13] Kim S, McClave SA, Martindale RG, et al. Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship? [J]. *Am Surg*, 2017, 83(11): 1220-1227.
- [14] Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, et al. Malnutrition and cachexia in heart failure [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(4): 475-486.
- [15] Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(4): 820-829.
- [16] Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms [J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 266-276.
- [17] Taverna M, Marie AL, Mira JP, et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin [J]. *Ann Intensive Care*, 2013, 3(1): 4.
- [18] Cantin AM, Paquette B, Richter M, et al. Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1): 1539-1546.
- [19] Bal W, Sokołowska M, Kurowska E, et al. Binding of transition metal ions to albumin: sites, affinities and rates [J]. *Biochim Biophys Acta*. 2013, 1830(12): 5444-5455.
- [20] Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(24): 16712-16719.
- [21] Filippatos GS, Desai RV, Ahmed MI, et al. Hypoalbuminaemia and incident heart failure in older adults [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(10): 1078-1086.
- [22] Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term

- mortality[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(5): 350-358.
- [23] Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Serum albumin concentration and heart failure risk The Health, Aging, and Body Composition Study[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2): 279-285.
- [24] Pacca RL, Silva JB, Souza KC, et al. Autoimmune hemolytic anemia and hyperglobulinemia leading to the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2017, 39(4): 357-359.
- [25] Zhou Q, Cao H, Xu Z, et al. Baseline serum globulin as a predictor of the recurrence of lone atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 17(5): 381-385.
- [26] Minami Y, Kajimoto K, Sato N, et al. Attend Study Investigators. C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2017, 3(2): 148-156.
- [27] 石雨蒙. 中国 H 型高血压人群白蛋白-球蛋白比值与全因死亡和心血管死亡的关系[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [28] Li K, Fu W, Bo Y, et al. Effect of albumin-globulin score and albumin to globulin ratio on survival in patients with heart failure: a retrospective cohort study in China[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e022960.
- [29] Niedziela JT, Hudzik B, Szygula-Jurkiewicz B, et al. Albumin-to-globulin ratio as an independent predictor of mortality in chronic heart failure[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(7): 749-757.
- [30] Otaki Y, Shimizu M, Watanabe T, et al. Albumin-to-globulin ratio predicts clinical outcomes of heart failure with preserved ejection fraction in women[J]. *Heart Vessels*, 2022, 37(11): 1829-1840.
- [31] Azab B, Bibawy J, Harris K, et al. Value of albumin-globulin ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2013, 64(2): 137-145.
- [32] Rajadurai M, Stanely M, Prince P. Preventive effect of naringin on lipid peroxides and antioxidants in isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: biochemical and histopathological evidences[J]. *Toxicology*, 2006, 228(2-3): 259-268.
- [33] Cederholm T, Jensen GL, Correia MI, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition-A consensus report from the global clinical nutrition community[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 1-9.
- [34] Graterol Torres F, Molina M, Soler-Majoral J, et al. Evolving concepts on inflammatory biomarker and malnutrition in chronic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4297.
- [35] Yin WH, Wei J, Huang WP, et al. Prognostic value of circulating adipokine levels and expressions of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure[J]. *Circ J*, 2012, 76(9): 2139-2147.
- [36] 蒋巧会, 柳芳美, 袁康正, 等. 中性粒细胞和淋巴细胞比值与不同类型心力衰竭患者近期预后关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(7): 676-680.
- [37] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020, 21(4): 531-540.
- [38] Pfeiffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective [J]. *Circ Res*, 2019, 124(11): 1598-1617.
- [39] 张班, 刘晓刚, 胡立群. 射血分数保留的心力衰竭研究新进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(4): 271-275.
- [40] Vidan M T, Bueno H, Wang Y, et al. The relationship between systolic blood pressure on admission and mortality in older patients with heart failure[J]. *Eur J Heart fail*, 2010, 12(2): 148-155.
- [41] Moreno-González R, Formiga F, Lujan J MM, et al. Usefulness of systolic blood pressure combined with heart rate measured on admission to identify 1-year all-cause mortality risk in elderly patients firstly hospitalized due to acute heart failure[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2020, 32(1): 99-106.
- [42] McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic blood pressure, subclinical PH myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control [J]. *JACC*, 2016, 68(16): 1713-1722.
- [43] 夏晶晶, 胡辽平, 浦越, 等. 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[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(11): 895-903.
- [44] Miao L, Guo M, Pan D, et al. Serum uric acid and risk of chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2021, 8: 785327.
- [45] Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(2\_suppl): 27-34.
- [46] Stegmann C, Hindricks G. Atrial fibrillation in heart failure-diagnostic, therapeutic, and prognostic relevance[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2019, 16(4): 108-115.

(收稿日期: 2023-01-10)