

高敏感格拉斯哥评分与射血分数保留型心力衰竭患者长期预后的关联性分析*

于炎武¹ 蒲博轩¹ 赫广达¹ 李京阔¹ 雷璐碧¹ 王薇¹ 张丽华¹

[摘要] 目的:探索高敏感格拉斯哥评分(high-sensitivity modified Glasgow prognostic score, hs-mGPS)与急性射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)住院患者长期预后的关联性。方法:从重大慢病国家注册登记研究心力衰竭前瞻队列中选取 HFpEF 住院患者,纳入有基线白蛋白和高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)检测结果的患者,计算其 hs-mGPS 评分。依据 hs-mGPS 评分,将所纳入患者分为 3 组:0 分组(hs-CRP \leq 3 mg/L)、1 分组(hs-CRP $>$ 3 mg/L 且白蛋白 \geq 35 g/L)、2 分组(hs-CRP $>$ 3 mg/L 且白蛋白 $<$ 35 g/L),探索 HFpEF 患者的 hs-mGPS 评分与长期全因死亡及心血管死亡的关联性。结果:共纳入 1 575 例急性 HFpEF 患者,中位年龄 71(63, 79)岁,女性占比 50.7%;0 分组 656 例(41.6%),1 分组 680 例(43.2%),2 分组 239 例(15.2%)。出院后患者的中位随访时间为 4.54(4.09, 4.39)年,642 例(40.8%)患者发生全因死亡,其中 400 例(25.4%)发生心血管死亡。多因素 Cox 分析显示,1 分组与 2 分组患者发生全因死亡风险分别是 0 分组患者的 1.28 倍($HR=1.28, 95\%CI: 1.07\sim 1.53, P<0.01$)和 2.21 倍($HR=2.21, 95\%CI: 1.77\sim 2.76, P<0.01$);此外,2 分组患者发生心血管死亡风险是 0 分组患者的 2.32 倍($HR=2.32, 95\%CI: 1.75\sim 3.07, P<0.01$)。结论:hs-mGPS 与急性 HFpEF 住院患者的长期预后密切相关,其评分越高,出院后全因死亡与心血管死亡风险也越高。

[关键词] 射血分数保留型心力衰竭;高敏感格拉斯哥评分;死亡;长期预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.01.012

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Association between high-sensitivity Glasgow prognostic score and long-term death for acute heart failure with preserved ejection fraction

YU Yanwu PU Boxuan HE Guangda LI Jingkuo LEI Lubi WANG Wei ZHANG Lihua

(National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100037, China)

Corresponding author: ZHANG Lihua, E-mail: zhanglihua@fuwai.com

Abstract Objective: To analyze the relationship between high-sensitivity modified Glasgow prognostic score (hs-mGPS) and long-term death after discharge for heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF). **Methods:** Data were obtained from the patients hospitalized for acute HFpEF in the China Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events(PEACE)-Prospective Heart Failure Study. Patients with high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and albumin data were enrolled in this analysis. Patients were divided into hs-mGPS=0 group(hs-CRP \leq 3 mg/L), hs-mGPS=1 group(hs-CRP $>$ 3 mg/L and albumin \geq 35 g/L), hs-mGPS=2 group(hs-CRP $>$ 3 mg/L and albumin $<$ 35 g/L). We analyzed the association between hs-mGPS and risks of long-term all-cause death and cardiovascular death in patients with HFpEF. **Results:** The study included 1 575 acute HFpEF patients; the median age was 71(63, 79) years, and 50.7% were women. There were 656(41.6%) patients in the hs-mGPS=0 group, 680(43.2%) in the hs-mGPS=1 group, and 239(15.2%) in the hs-mGPS=2 group. The median follow-up time was 4.54(4.09, 4.39) years. A total of 642(40.8%) patients died, among whom 400(24.4%) died for cardiovascular reasons. In multivariable Cox analyses, the risk of all-cause death in the hs-mGPS=1 and hs-mGPS=2 group were 1.28 times($HR=1.28, 95\%CI: 1.07\sim 1.53, P<0.01$) and 2.21 times($HR=2.21, 95\%CI: 1.77\sim 2.76, P<0.01$) than that in the hs-mGPS=0 group. Besides, the risk of cardiovascular death in the hs-mGPS=2 group was 2.32 times($HR=2.32, 95\%CI: 1.75\sim 3.07, P<0.01$) than that

*基金项目: 国家科技部国家重点研发计划(No:2018YFC1312400, 2018YFC1312401); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(No:2021-12M-1-009)

¹中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 国家心血管疾病临床医学研究中心(北京, 100037) 通信作者: 张丽华, E-mail: zhanglihua@fuwai.com

引用本文: 于炎武, 蒲博轩, 赫广达, 等. 高敏感格拉斯哥评分与射血分数保留型心力衰竭患者长期预后的关联性分析[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(1): 64-68. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.01.012.

in the hs-mGPS=2 group. **Conclusion:** hs-mGPS is associated with prognosis in patients with acute HFpEF, and increasing hs-mGPS indicates higher risks of all-cause death and cardiovascular death.

Key words heart failure for preserved ventricular ejection fraction; high-sensitivity modified Glasgow prognostic score; risk of death; long term prognosis

心力衰竭(心衰)是威胁人类健康的重大公共卫生问题。我国的心衰患病人数约为1 370万,每年新发心衰300万^[1-2]。急性心衰患者出院后2年内27%的患者死亡,带来了沉重的疾病负担^[3]。射血分数保留型心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)即左心室射血分数(LVEF)≥50%的患者约占全部心衰人群的40%~50%^[3-5]。越来越多的研究发现,炎症在HFpEF发生发展过程中起了重要的作用。在肿瘤疾病的研究中,高敏感格拉斯哥炎症评分(high-sensitivity modified Glasgow prognostic score, hs-mGPS)与患者的预后密切相关,但该评分是否与急性HFpEF患者的长期预后相关尚缺乏证据^[6-8]。为此,本研究利用重大慢性病国家注册登记研究心力衰竭前瞻队列数据,分析hs-mGPS与急性HFpEF患者长期预后的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

研究基于重大慢性病国家注册登记研究于2016年8月—2018年5月在全国52家医院入选的急性心衰患者前瞻队列,仅纳入具有高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和白蛋白检测数据的HFpEF患者。参与的研究单位均获得伦理委员会批准(No:2016-770),所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 数据收集及相关变量定义

本研究收集的数据包括社会人口学特征、既往病史、入院时的血压、心率、LVEF、NYHA心功能分级、出院时带药、血液生化检查指标及院外的生存状况。患者住院期间的相关信息采用统一的数据标准进行中心性提取,并采集血样用于中心实验室分析。患者出院后1个月、6个月、1年及每年进行1次随访。患者的病史依据病历入院诊断、既往史、出院诊断及实验室检测指标而确定。血压和NYHA心功能分级采用病历首次记录的信息。中心实验室检测指标包括hs-CRP、N末端B型利钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)。研究结局为出院后4年内全因死亡及心血管原因死亡。心血管死亡包括:心衰、急性冠状动脉综合征、脑血管事件、心源性猝死、主动脉疾病、外周血管疾病等心血管原因导致的死亡。

hs-mGPS评分计算方式:hs-CRP≤3 mg/L计为0分,hs-CRP>3 mg/L且白蛋白≥35 g/L计为

1分,hs-CRP>3 mg/L且白蛋白<35 g/L计为2分。按照hs-mGPS评分,将患者分为0、1、2分组。

1.3 统计学处理

连续性变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量采用频数(百分比)表示。采用Kruskal-Wallis H 检验连续变量,采用Dwass-Steel-Critchlow-Fligner法进行多重比较;采用 χ^2 检验比较分类变量并对多重比较采用Bonferroni法校正。不同组间患者的生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制,并采用log-rank检验进行比较。采用Cox回归模型计算不同组间患者的全因死亡及心血管原因死亡风险。所有数据分析均采用SAS 9.4软件,均为双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

共1 575例HFpEF患者纳入分析,中位年龄71(63,79)岁,女性占50.7%,合并症十分普遍,前3位的合并症分别为高血压(67.2%)、冠心病(58.4%)及心房颤动(44.9%)。其中,hs-mGPS 0分组656例(41.6%),1分组680例(43.2%),2分组239例(15.2%)。3组患者在冠心病、肾功能下降、心房颤动、慢性阻塞性肺疾病、贫血的合并症情况以及入院时合并肺炎情况及NT-proBNP水平上均差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表1。

2.2 各组患者长期死亡率的比较

中位随访时间为4.54(4.09,4.39)年,随访期间642例(40.8%)患者死亡,其中400例(25.4%)因心血管病原因而死亡。全因死亡率在0分组、1分组及2分组分别为32.1%、41.6%及61.9%,心血管死亡率分别为20.7%、25.3%及38.5%。各组患者长期全因死亡率和心血管死亡率均差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2和图1。

2.3 hs-mGPS评分与长期死亡风险的关联

多因素Cox分析显示,2分组($HR=2.21, 95\%CI:1.77\sim2.76$)和1分组($HR=1.28, 95\%CI:1.07\sim1.53$)的全因死亡风险均高于0分组。此外,2分组($HR=2.32, 95\%CI:1.75\sim3.07$)的心血管死亡风险显著高于0分组。见表3。

另外,经多因素模型调整后,在不同年龄亚组的HFpEF患者中,hs-mGPS评分与长期全因死亡、心血管死亡之间的关联均无显著差异(交互作用均 $P>0.05$)。见表4。

表 1 患者基本特征
 Table 1 Basic characteristics 例(%),M(P₂₅,P₇₅)

项目	全体(1 575 例)	0 分组(656 例)	1 分组(680 例)	2 分组(239 例)	P 值
年龄/岁	71(63,79)	71(62,78)	72(64,78)	71(63,80)	0.12
女性	799(50.7)	333(50.8)	350(51.5)	116(48.5)	0.74
收缩压/mmHg	137(120,153)	136(120,151)	138(121,153)	138(118,157)	0.42
舒张压/mmHg	80(70,90)	80(70,90)	80(70,90)	78(68,90)	0.03
心率/(次/min)	83(70,98)	80(68,94)	86(74,100)	87(76,101)	<0.01
NYHA 分级					<0.01
II	342(21.7)	191(29.2)	131(19.3)	20(8.4)	
III	763(48.4)	320(48.8)	324(47.7)	119(49.8)	
IV	470(29.8)	145(22.1)	225(33.1)	100(41.8)	
病史					
冠心病	920(58.4)	389(59.3)	411(60.4)	120(50.2)	0.02
高血压	1058(67.2)	437(66.6)	467(68.7)	154(64.4)	0.45
心房颤动	707(44.9)	290(44.2)	327(48.1)	90(37.7)	0.02
肾功能下降	468(29.7)	183(27.9)	196(28.8)	89(37.2)	0.02
心肌梗死	253(16.1)	93(14.2)	122(17.9)	38(15.9)	0.17
入院时合并肺炎	328(20.8)	77(11.7)	164(24.1)	87(36.4)	<0.01
慢性阻塞性肺疾病	385(24.4)	125(19.1)	192(28.2)	68(28.5)	<0.01
脑卒中	425(27.0)	176(26.8)	193(28.4)	56(23.4)	0.33
心脏瓣膜病	339(21.5)	140(21.3)	149(21.9)	50(20.9)	0.94
贫血	359(22.8)	129(19.7)	135(19.9)	95(39.7)	<0.01
糖尿病	221(14.0)	78(11.9)	109(16.0)	34(14.2)	0.09
心衰类型					
新发	559(35.5)	221(33.7)	247(36.3)	91(38.1)	0.40
慢性急性加重	1016(64.5)	435(66.3)	433(63.7)	148(61.9)	0.40
LVEF/%	60(55,65)	60(55,65)	59(55,64)	60(55,66)	0.06
NT-proBNP/(ng/L)	902(338,2 074)	637(194,1 414)	1 000(401,2 175)	2 069(742,4 650)	<0.01
出院带药					
ACEI/ARB	689(43.8)	305(46.5)	300(44.1)	84(35.2)	<0.01
β受体阻滞剂	783(49.7)	358(54.6)	337(49.6)	88(36.8)	<0.01
醛固酮受体拮抗剂	801(50.9)	322(49.1)	352(51.8)	127(53.1)	0.46

1 mmHg=0.133 kPa。肾功能下降:估算肾小球滤过率<60 mL/min/1.73 m²;ACEI/ARB;血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂。

表 2 各组患者长期死亡率比较

Table 2 Comparison of long-term mortality rates among groups 例(%)

项目	全体(1 575 例)	0 分组(656 例)	1 分组(680 例)	2 分组(239 例)	P 值
全因死亡	642(40.8)	211(32.1)	283(41.6)	148(61.9)	<0.01
心血管死亡	400(25.4)	136(20.7)	172(25.3)	92(38.5)	<0.01

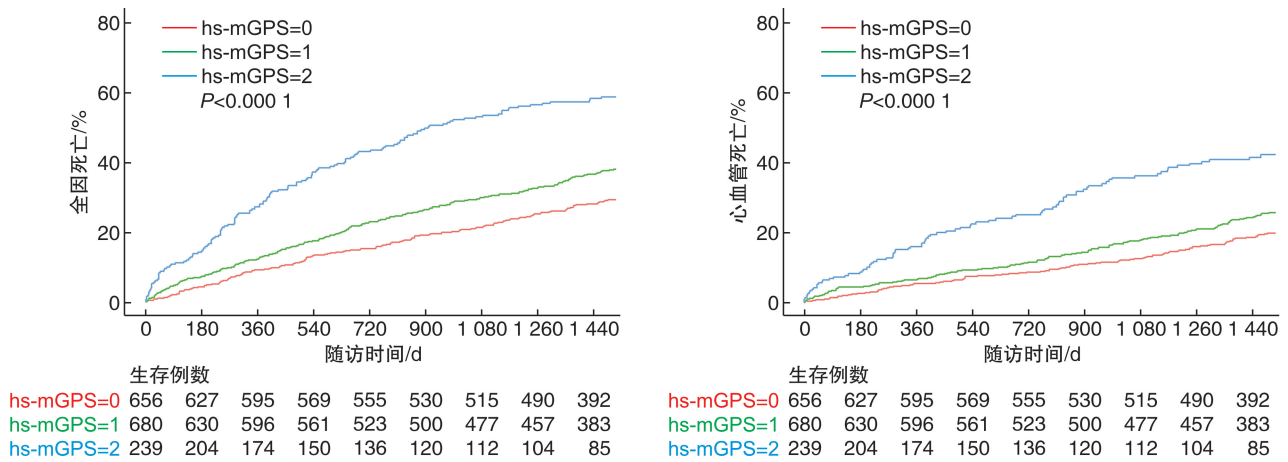


图 1 各评分组患者的 Kaplan-Meier 曲线
Figure 1 Kaplan-Meier curves for each group

表 3 hs-mGPS 评分与长期死亡的 Cox 回归分析
Table 3 Cox regression analysis of hs-mGPS score and long-term mortality

类型	0 分组 (656 例)	1 分组 (680 例)	2 分组 (239 例)
全因死亡			
单因素模型	1	1.38(1.15~1.64)	2.67(2.16~3.29)
多因素模型 1	1	1.32(1.11~1.58)	2.68(2.17~3.31)
多因素模型 2	1	1.28(1.07~1.53)	2.21(1.77~2.76)
心血管死亡			
单因素模型	1	1.30(1.04~1.63)	2.65(2.03~3.45)
多因素模型 1	1	1.35(1.00~1.57)	2.68(2.05~3.50)
多因素模型 2	1	1.20(0.96~1.51)	2.32(1.75~3.07)

模型 1 调整因素:性别、年龄;模型 2 调整因素:性别、年龄、收缩压、高血压、冠心病、心房颤动、心脏瓣膜病、心衰类型、入院时合并肺炎、贫血、NT-proBNP、出院带药。

表 4 不同年龄 HFpEF 患者 hs-mGPS 评分与长期死亡风险的关联差异

Table 4 The association between hs-mGPS scores and long-term mortality risk in HFpEF patients with different ages

项目	1 分组 vs 0 分组	2 分组 vs 0 分组	交互作用 P 值
全因死亡			
年龄			0.396
<70 岁	1.51(1.08~2.11)	2.67(1.82~3.91)	
≥70 岁	1.20(0.97~1.48)	2.02(1.54~2.64)	
心血管死亡			
年龄			0.591
<70 岁	1.38(0.90~2.12)	2.87(1.76~4.68)	
≥70 岁	1.15(0.88~1.51)	2.13(1.52~2.98)	

3 讨论

本研究分析 hs-mGPS 和 HFpEF 患者长期预后的关联性,结果发现,hs-mGPS 与急性 HFpEF

患者的长期预后密切相关。与 hs-mGPS 0 分组相比,2 分组与 1 分组的急性 HFpEF 患者的全因死亡风险分别增加 121% 及 28%,且不同年龄组之间关联关系无统计学差异。

炎症反应与心衰患者预后密切相关。既往报道,心衰患者 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高十分常见,且与死亡风险增加密切相关^[9-10]。心衰患者炎症反应上升的机制尚不十分清楚,可能包括:机体整体高水平的炎症状态可导致血管内皮炎症反应增加,促进黏附因子的表达,进而招募白细胞,导致肌成纤维细胞的形成与间质胶原的沉积;另外,内皮炎症还可以通过增加活性氧、降低一氧化氮生物利用度等途径,导致心肌细胞僵硬、肥大。上述过程会导致心肌收缩与舒张功能障碍、心肌重构,推动心衰的进展^[11]。

低白蛋白营养状态不良与心衰死亡风险增加密切相关^[12]。在心衰患者中,低白蛋白血症是由多种因素引起的,包括厌食、营养不良、高能量需求和细胞因子引起的代谢增加。低白蛋白血症可通过促进外周和肺部充血而增加心衰的严重程度,并引起氧化应激和炎症的增加,从而形成炎症、心衰、低白蛋白血症的恶性循环^[13]。此外,炎症可促进脂肪细胞合成瘦素,引起肝脏白蛋白分解增加和合成减少,并直接抑制下丘脑食欲,加重低白蛋白营养不良^[14-15]。格拉斯哥预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)是一个简单而可靠的评估患者营养不良和炎症状态的有效工具,其评分标准为:CRP≤10 mg/L 且白蛋白≥35 g/L 为 0 分,CRP>10 mg/L 或白蛋白<35 g/L 为 1 分,CRP>10 mg/L 且白蛋白<35 g/L 为 2 分。然而,其在急性心衰患者中的预后意义尚不明确。Itagaki 等^[16]发现,高 GPS 显著增加急性心衰患者的死亡风险。在 GPS 的基础上加以改良的 hs-mGPS 评分,基于更严格的 hs-CRP 水平(3 mg/L)临界值。据报道,

该评分对一些癌症预后的预测价值较传统 GPS 有所提高^[8]。本研究采用多因素的分析方法,探讨 hs-mGPS 与急性 HFpEF 患者预后的关联性,发现 hs-mGPS 是评估急性 HFpEF 患者预后的独立因素,提示基于 hs-mGPS 指标进行炎症和营养的联合评估可以改善对心衰严重程度和预后的评估,从而有助于患者的治疗。

本研究存在一些局限性。首先,研究因只入选完成知情同意的患者,会将一些病情危重、无法签署或者拒绝签署知情同意的患者排除,这是前瞻性队列研究存在的共性问题;第二,尽管调整了潜在的混杂因素,但仍可能存在残余混杂;第三,研究未考虑 hs-mGPS 状态可能会随着疾病进展而变化,其动态变化对预后的影响尚需进一步研究。

基于上述结果,hs-mGPS 与评估急性 HFpEF 患者的死亡风险密切相关,高水平的 hs-mGPS 患者死亡风险增加。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1329-1337.
- [2] 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.
- [3] 张丽华,蒲博轩,陈腾,等.急性心力衰竭住院患者出院后 2 年内生存情况分析[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3):284-290.
- [4] 王华,刘宇佳,杨杰孚.心力衰竭流行病学[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(4):243-247.
- [5] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [6] Ando K, Sakamoto S, Saito S, et al. Prognostic value of High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score in castration-resistant prostate cancer patients who received docetaxel [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4):773.
- [7] Wu TH, Tsai YT, Chen KY, et al. Utility of High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score in cancer prognosis: a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1318.
- [8] Wu TH, Tsai YT, Chen KY, et al. Utility of High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score in cancer prognosis: a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1318.
- [9] Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(1):91-100.
- [10] 高蓉蓉,徐芳,祝绪,等.全血细胞衍生的炎症标志物对急性心力衰竭患者的长期预后价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(12):980-987.
- [11] Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(2):169-176.
- [12] El Iskandarani M, El Kurdi B, Murtaza G, et al. Prognostic role of albumin level in heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(10):e24785.
- [13] Mene-Afejuku TO, Moisa EA, Akinlonu A, et al. The relevance of serum albumin among elderly patients with acute decompensated heart failure [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(7):522-528.
- [14] Huang RC, Lillycrop KA, Beilin LJ, et al. Epigenetic age acceleration in adolescence associates with BMI, inflammation, and risk score for middle age cardiovascular disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7):3012-3024.
- [15] Hu Y, Wang X, Huan J, et al. Effect of dietary inflammatory potential on the aging acceleration for cardiometabolic disease: A population-based study [J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1048448.
- [16] Itagaki T, Motoki H, Otagiri K, et al. Inflammation-based assessment for the risk stratification of mortality in patients with heart failure [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):14989.

(收稿日期:2023-06-21)