

• 论著—研究报告 •

基于最佳住院时间的心力衰竭患者 1 年内再入院
的影响因素*罗豪¹ 刘延旭¹ 文聪¹ 崔扬扬¹ 杜林芹¹ 周阳¹ 郑健康¹ 沈秀峰¹
Ofe Eugene Kwaku¹ 王坤¹ 曾浪¹ 李仕康¹ 岳荣川¹

[摘要] 目的:评估心力衰竭(心衰)患者住院时间(LOS)与 1 年内再入院风险的关系,探索最佳 LOS 患者再入院的影响因素。方法:收集 2018-01-01—2020-12-31 于川北医学院附属医院心血管内科住院治疗的心衰患者的临床资料,根据住院时间进行分组(LOS1:≤5 d、LOS2:6~10 d、LOS3:11~15 d、LOS4:≥16 d),通过单因素 logistic 回归分析展示不同 LOS 组与再入院的关系,筛选出 OR 比值最低的 LOS 组,根据 1 年内因心衰再入院的随访结果,把 OR 值最低的 LOS 患者分为再入院组、非再入院组,比较两组患者之间的基线资料,将差异有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC)。结果:通过单因素回归分析可知,LOS2 组患者 OR 值最低,共 649 例患者,其中再入院组为 216 例,非再入院组为 433 例;通过多因素 logistic 回归分析可知吸烟史、血同型半胱氨酸(Hcy)、N 型末端脑钠肽前体(NT-proBNP)以及肾小球滤过率(eGFR)是 LOS2 组心衰患者 1 年内再入院的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示吸烟史、Hcy、eGFR、NT-proBNP 单独以及联合预测 LOS2 患者 1 年内再入院的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.594、0.627、0.643、0.733、0.775。结论:LOS2 再入院风险最低。吸烟史、Hcy、NT-proBNP 以及 eGFR 在 LOS2 组患者 1 年内再入院的风险中表现出良好的预测价值。

[关键词] 心力衰竭;住院时间;再入院;影响因素;风险预测模型

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.011

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Influencing factors of 1-year readmission for heart failure patients
based on optimal length of stayLUO Hao LIU Yanxu WEN Cong CUI Yangyang DU Linqin ZHOU Yang
ZHENG Jiankang SHEN Xiufeng Ofe Eugene Kwaku WANG Kun
ZENG Lang LI Shikang YUE Rongchuan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

Corresponding author: YUE Rongchuan, E-mail: yyc@nsmc.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the relationship between the length of stay(LOS) and the risk of readmission within 1 year in patients with heart failure, and explore the optimal LOS patients and the influencing factors of readmission. **Methods:** Clinical data of patients with heart failure admitted to the Department of Cardiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, between January 1, 2018 and December 31, 2020 were collected. The patients were categorized into four groups based on their length of stay(LOS1: ≤5 days, LOS2: 6–10 days, LOS3: 11–15 days, LOS4: ≥16 days). Univariate logistic regression analysis was conducted to assess the relationship between the different LOS groups and readmission risk, and the hospitalization period with the lowest odds ratio(OR) was identified. Patients in the LOS group with the lowest OR were further divided into the readmission and non-readmission groups based on their follow-up readmission status within 1 year. Baseline data between the two groups were compared, and variables with statistically significant differences were included in multivariate logistic regression analysis and receiver operating characteristic curve(ROC). **Results:** The LOS2 had the lowest OR value. A total of 649 patients was in LOS2 group, including 216 in the readmission group and 433 in the non-readmission group. Multivariate logistic regression analysis revealed that smoking history, blood homo-

*基金项目:中央引导地方科技发展项目(No:2022ZYD0056);川北医学院科研发展计划项目(No:CBY23-TD01);国家自然科学基金青年项目(No:81600232);南充市 2023 年市级科技研发计划(No:23JCYJPT0059)

¹川北医学院附属医院心血管内科(四川南充,637000)

通信作者:岳荣川,E-mail:yyc@nsmc.edu.cn

cysteine(Hcy), N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP), and glomerular filtration rate(eGFR) were independent influencing factors for 1-year hospital readmission in patients with heart failure in the LOS2 group($P < 0.05$). ROC curve analysis shows that the area under the ROC curve(AUC) for predicting readmission within 1 year for LOS2 patients based on smoking history, Hcy, NT-proBNP, eGFR as individual predictors and in combination were 0.594, 0.627, 0.643, 0.733, and 0.775, respectively. **Conclusion:** LOS2 had the lowest risk of readmission. The smoking history, Hcy, NT-proBNP, and eGFR are risk factors in the readmission within 1 year for patients in the LOS2 group.

Key words heart failure; length of stay; readmission; influencing factors; risk prediction model

心力衰竭(心衰)是多种心血管疾病发展的终末阶段,因其发病率高、病死率高、再入院率高而成为全球面临的公共卫生问题,给全球医疗保健系统带来沉重负担^[1]。尽管过去十几年流行病学研究提高了人们对心衰的认识,心衰的治疗取得了很大的进展,但患者住院治疗的负担仍然没有减轻,仍需面临频繁住院、医疗费用增加等问题,并且这一趋势还在延续^[2-3]。在全球范围内,人口结构已逐渐转向老龄化,老年患者作为心衰全因再入院或死亡的主要人群,其住院时间普遍比以往延长^[4],而住院时间(length of stay, LOS)作为影响再入院的风险因素之一,其长短与心衰再入院风险之间的关系还存在矛盾之处,LOS 延长还是缩短更有利于改善心衰患者的长期预后尚不明确^[5-7]。Reynolds 等^[8]的研究表明,心衰患者 LOS 越长,其再入院率与病死率越高,LOS 延长可能会使患者面临更严重的医院感染、血栓栓塞以及多种相关并发症的潜在风险,此外患者还需承担更大的经济压力、心理障碍,这些因素都可能导致再次入院的风险增加^[9]。而 Khan 等^[10]的研究则提示 LOS 较长的患者短期内再入院风险反而较低,LOS 的过度缩短是有害的,在疗效稳定之前出院可能导致再次住院风险增加。目前国内尚缺乏探索心衰患者最佳 LOS 的研究,也未明确制定心衰患者最佳 LOS 的标准^[11]。

因此,本研究探讨心衰患者 LOS 与 1 年内再入院的关系,初步筛选出风险比(OR)最低的 LOS 组患者,然后进一步探索影响此类患者再入院的具体因素,从而针对性地构建最佳 LOS 组患者再入院风险预测模型,为个体化的精准干预提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

初步筛选 2018 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日在川北医学院附属医院心血管内科治疗的心衰患者共 1 595 例,排除心脏瓣膜重度反流、关闭不全、严重肾功能不全、合并恶性肿瘤、临床资料不全以及失访患者共计 108 例,最后符合纳排标准的共计 1 487 例患者,并依据 LOS 时间分为 4 个组别: LOS1 组: ≤ 5 d、LOS2 组: 6~10 d、LOS3 组: 11~15 d、LOS4 组: ≥ 16 d。纳入标准: ①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》诊断标准^[12]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③非计划再入院。排除标准: ①随访期间

死亡; ②心脏瓣膜重度反流、重度关闭不全; ③严重肾功能不全[肾小球滤过率(GFR) < 30 mL/min]; ④合并恶性肿瘤; ⑤临床资料不全、失访。

再入院通常意义上被分为计划再住院和非计划再住院两种,但在心衰研究领域中通常默认为非计划再住院,且在该次住院前曾有因心功能不全住院史,本研究的心衰再入院患者不包括有计划的入院如择期手术、药物试验、康复锻炼等。由于本研究仅涉及对既往临床资料的回顾性分析,因此豁免知情同意要求。本研究已通过川北医学院附属医院伦理委员会批准(No:2023ER331-1)。

1.2 方法

临床数据收集:本研究使用的数据来源于川北医学院附属医院信息系统、实验室信息管理系统、图片存档与通讯系统、电子病历等多个数据源的信息组合而成的数据库,对于数据库中缺失的变量,通过手动搜索医院医嘱以及病历系统填补。纳入的研究变量包括社会人口统计学信息、吸烟史、饮酒史、既往病史[高血压、糖尿病、心房颤动、慢性阻塞性肺病(COPD)]、美国纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)分级、实验室参数、心脏彩超指标(左室舒张末期前后径、左心室射血分数)、住院期间用药情况[降血脂药物、利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotension converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker, ACEI/ARB)、抗血小板药物、抗凝药物],对于住院期间多次反复检测的指标,以第 1 次的检查为准。

通过电话以及门诊的方式进行随访,随访截止日期为 2022 年 1 月 1 日。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。对符合正态分布的连续变量用 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析。不符合正态分布的连续变量用 $M(P_{25}, P_{75})$,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例(%)表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。通过单因素分析和多因素 logistic 回归分析,将差异变量纳入最终的预测模型,绘制受试者工作特征曲线(ROC)并计算曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 不同 LOS 患者临床资料比较

不同 LOS 患者的临床基线特征见表 1。

2.2 不同 LOS 再入院风险比较

将 LOS2 赋值为“1”, LOS1 赋值为“2”, LOS3 赋值为“3”, LOS4 赋值为“4”。以“再入院”指标为

因变量,“住院天数”为协变量并设置哑变量,设置“1”为参考类别第 1 个,通过单因素 logistic 回归分析显示(表 2): LOS1、LOS3、LOS4 组别患者再入院风险 OR 值均高于 LOS2 组患者, LOS1 与 LOS3 组患者 OR 值基本相等,而 LOS4 组患者 OR 值为 LOS2 组患者风险的 2.117 倍。

表 1 不同 LOS 患者的临床资料

Table 1 Clinical data of different LOS patients

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

| 变量 | LOS1 组(162 例) | LOS2 组(649 例) | LOS3 组(456 例) | LOS4 组(220 例) | F/H/ χ^2 值 | P 值 |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------|--------|
| 年龄/岁 | 70.16±12.48 | 68.93±12.43 | 71.80±11.16 | 70.64±11.71 | 5.289 | 0.001 |
| 男性 | 91(56.2) | 379(58.4) | 232(50.9) | 121(55.0) | 6.185 | 0.103 |
| BMI/(kg/m ²) | 22.22±2.71 | 22.53±2.97 | 22.32±3.13 | 22.53±2.95 | 0.818 | 0.484 |
| 吸烟 | 63(38.9) | 270(41.6) | 158(34.6) | 84(38.2) | 5.487 | 0.139 |
| 饮酒 | 38(23.5) | 204(31.4) | 114(25.0) | 52(23.6) | 9.451 | 0.024 |
| 高血压 | 68(42.0) | 312(48.1) | 222(48.7) | 123(56.0) | 7.608 | 0.55 |
| 糖尿病 | 27(16.7) | 134(20.6) | 119(26.1) | 76(34.5) | 23.325 | <0.001 |
| 冠心病 | 105(64.8) | 439(67.6) | 320(70.2) | 160(72.7) | 3.587 | 0.310 |
| 心房颤动 | 56(34.6) | 233(36.0) | 190(41.7) | 77(35.0) | 5.265 | 0.153 |
| COPD | 19(11.7) | 95(14.6) | 83(18.2) | 44(20.0) | 7.236 | 0.065 |
| 同型半胱氨酸/($\mu\text{mol/L}$) | 16.71(14.28,19.95) | 17.35(14.23,21.15) | 17.19(13.90,21.81) | 16.40(13.58,20.34) | 3.917 | 0.271 |
| 肌酐/($\mu\text{mol/L}$) | 86.20(68.20,108.00) | 83.00(67.00,104.50) | 83.30(67.00,105.60) | 89.68(70.00,113.50) | 8.150 | 0.043 |
| GFR/(mL/min) | 73.55(56.07,90.18) | 73.99(55.43,91.12) | 70.58(54.73,85.17) | 68.09(48.16,83.67) | 13.590 | 0.004 |
| 血钠/(mmol/L) | 136.05±5.13 | 136.50±5.21 | 136.89±4.62 | 136.23±5.40 | 1.507 | 0.211 |
| 血钙/(mmol/L) | 2.25±0.15 | 2.24±0.14 | 2.25±0.14 | 2.24±0.15 | 1.155 | 0.326 |
| 血钾/(mmol/L) | 3.84±0.71 | 3.71±0.58 | 3.73±0.62 | 3.80±0.80 | 2.394 | 0.067 |
| 总胆红素/($\mu\text{mol/L}$) | 16.35(11.30,22.52) | 17.40(12.36,24.30) | 16.09(12.20,23.30) | 16.57(11.53,25.47) | 6.578 | 0.087 |
| 甘油三酯/(mmol/L) | 1.17(0.87,1.53) | 1.09(0.81,1.42) | 1.10(0.83,1.45) | 1.06(0.82,1.45) | 3.797 | 0.284 |
| NT-proBNP/(pg/mL) | 2 249.08(860.00, 5 373.00) | 2 646.00(957.60, 6 437.00) | 2 729.00(968.20, 6 583.50) | 3 627.00(1 372.50, 9 951.50) | 11.439 | 0.010 |
| 纤维蛋白(原)降解产物/ ($\mu\text{g/mL}$) | 3.25(2.20,6.53) | 3.10(2.00,5.40) | 3.52(2.20,5.88) | 3.50(2.30,6.45) | 10.227 | 0.017 |
| VLDL-C/(mmol/L) | 0.69±0.36 | 0.71±0.36 | 0.71±0.33 | 0.70±0.37 | 0.134 | 0.940 |
| HDL-C/(mmol/L) | 1.11±0.39 | 1.11±0.35 | 1.12±0.37 | 1.10±0.41 | 0.265 | 0.851 |
| LDL-C/(mmol/L) | 2.16±0.76 | 2.15±0.79 | 2.13±0.75 | 2.16±0.80 | 0.134 | 0.940 |
| 血总胆固醇/(mmol/L) | 3.96±1.08 | 3.96±1.12 | 3.96±1.07 | 3.96±1.12 | 0.002 | 1.000 |
| 血小板计数/($\times 10^9/L$) | 145.50(114.00, 197.00) | 151.00(112.00, 194.00) | 158.00(118.50, 200.00) | 154.00(112.00, 213.50) | 3.981 | 0.264 |
| 白细胞计数/($\times 10^9/L$) | 6.56(5.38,8.53) | 6.54(5.35,8.16) | 6.41(5.21,8.11) | 7.10(5.73,9.41) | 13.413 | 0.004 |
| 凝血酶原时间/s | 14.20(13.50,15.40) | 14.30(13.50,15.40) | 14.30(13.50,15.50) | 14.60(13.65,15.65) | 5.606 | 0.132 |
| 血红蛋白/(g/L) | 122.58±22.41 | 124.12±22.80 | 122.18±22.87 | 118.64±23.40 | 3.202 | 0.022 |
| 淋巴细胞计数/($\times 10^9/L$) | 1.17(0.83,1.58) | 1.18(0.84,1.54) | 1.17(0.79,1.54) | 1.05(0.74,1.45) | 5.839 | 0.120 |
| 左室舒张末期前后径/mm | 53.41±8.85 | 54.41±10.13 | 53.82±9.63 | 54.22±10.20 | 0.613 | 0.606 |
| 左室射血分数/% | 51.24±12.95 | 49.04±13.60 | 49.42±13.30 | 48.33±13.63 | 1.598 | 0.188 |
| NYHA 分级 | | | | | 5.108 | 0.164 |
| I | 6(3.7) | 43(6.6) | 30(6.6) | 12(5.5) | | |
| II | 55(34.0) | 212(32.7) | 140(30.7) | 60(27.3) | | |
| III | 75(46.3) | 312(48.1) | 213(46.7) | 108(49.1) | | |
| IV | 26(16.0) | 82(12.6) | 73(16.0) | 40(18.2) | | |
| 住院期间药物服用情况 | | | | | | |
| 降血脂药物 | 104(64.2) | 438(67.5) | 339(74.3) | 157(71.4) | 8.776 | 0.032 |
| 利尿剂 | 149(92.0) | 601(92.6) | 427(93.6) | 209(95.0) | 2.013 | 0.570 |
| β 受体阻滞剂 | 76(46.9) | 428(65.9) | 330(72.4) | 140(63.6) | 34.681 | <0.001 |
| ACEI/ARB | 15(9.3) | 119(18.3) | 91(20.0) | 37(16.8) | 9.843 | 0.020 |
| 抗血小板聚集 | 104(64.2) | 478(73.7) | 344(75.4) | 165(75.0) | 8.300 | 0.040 |
| 抗凝药物 | 63(38.9) | 279(43.0) | 220(48.2) | 108(49.1) | 6.930 | 0.074 |

注: VLDL-C: 极低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

表2 再入院的单因素 logistic 回归分析

Table 2 Univariate logistic regression of readmission

| 类别 | β | SE | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|-----------------|---------|-------|-----------------|--------|-------|---------------|
| LOS(以 LOS2 为参考) | — | — | — | — | — | — |
| LOS1 | 0.447 | 0.179 | 6.249 | 0.012 | 1.564 | (1.101~2.221) |
| LOS3 | 0.458 | 0.126 | 13.217 | <0.001 | 1.580 | (1.235~2.022) |
| LOS4 | 0.750 | 0.159 | 22.381 | <0.001 | 2.117 | (1.552~2.889) |
| 常量 | -0.695 | 0.083 | 69.701 | <0.001 | 0.499 | — |

2.3 LOS2 组患者基线特征

根据 LOS2 组患者是否在出院后 1 年内因心衰再次入院,分为再入院组(216 例)、非再入院组(433 例)。两组患者的年龄、BMI、高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、COPD 病史无明显差异,此外,两组患者的实验室指标包括血钙、血钾、甘油三酯、VLDL-C、LDL-C、HDL-C、血清总胆固醇、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、淋巴细胞以及住院期间是否服用降血脂药物、 β 受体阻滞剂、双抗药物均无统计学差异。相较于非再入院组患者,再入院组男性、吸烟史、饮酒史占比更高,同型半胱氨酸(Hcy)、血肌酐、总胆红素、血浆纤维蛋白(原)降解产物、血浆凝血酶原时间、左心室舒张末期前后径、利尿剂、ACEI/ARB 均值更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而再入院组患者的 eGFR、血钠、左心室射血分数均值明显低于非再入院组($P < 0.05$)。本研究将患者的 NT-proBNP 值分为 5 个区间,分别为 NT-proBNP $\leq 1\ 000$ pg/mL、1 001~4 000 pg/mL、4 001~7 000 pg/mL、7 001~10 000 pg/mL、 $> 10\ 000$ pg/mL,非再入院组患者 NT-proBNP 值集中分布在 4 000 pg/mL 以下,占比 73.7%,而再入院组患者 NT-proBNP 均值明显高于非再入院组,其中 $> 10\ 000$ pg/mL 人数占比最高为 32.9%,见表 3。

2.4 LOS2 组患者再入院的多因素 logistic 回归分析

将 LOS2 组患者中单因素分析差异有统计学意义的影响因素,包括性别、吸烟史、饮酒史、Hcy、血肌酐、eGFR、血钠、总胆红素、血浆纤维蛋白(原)降解产物、血浆凝血酶原时间、左心室舒张末期前后径、左室射血分数、利尿剂、ACEI/ARB、NYHA 分级、NT-proBNP 纳入多因素 logistic 回归分析,结果表明吸烟史、Hcy、NT-proBNP、GFR 是心衰患者 1 年内非计划性再入院的独立影响因素($P < 0.05$),见表 4。此外,本研究还分别对 LOS1、LOS3、LOS4 组患者进行单因素和多因素 logistic 回归分析,发现影响 4 组患者再入院的共同因素均包含 NT-proBNP。

2.5 LOS2 组 1 年内再入院的 ROC 曲线

根据多因素 logistic 回归分析结果构建 LOS2 组患者 1 年内再入院的 ROC 曲线显示,吸烟史、Hcy、GFR、NT-proBNP 的 AUC 分别为 0.594

(95%CI 0.548~0.641, $P < 0.001$)、0.627(95%CI 0.582~0.672, $P < 0.001$)、0.643(95%CI 0.599~0.688, $P < 0.001$)和 0.733(95%CI 0.691~0.775, $P < 0.001$),4 项指标联合预测的 AUC 为 0.775(95%CI 0.736~0.814, $P < 0.001$),约登指数为 0.428,截断值为 0.348 时预测价值最高,灵敏度为 0.634,特异度为 0.794,见图 1。

3 讨论

心衰为慢性疾病中再入院的主要原因,深入探讨与其再入院风险相关的影响因素,有利于对高风险患者精准制定干预策略,从而有效减少再入院概率^[13-14]。多项研究表明,LOS 在不同的疾病中与年龄、性别、生化指标、病情严重程度、并发症等多种因素均有一定的关联^[15-18]。因此,初步筛选心衰患者最佳 LOS 并探讨此类患者再入院的影响因素,对心衰的精细化管理及治疗具有指导作用,从而达到改善患者生活质量和临床结局以及降低医疗成本的目的^[19]。

目前关于心衰患者的最佳 LOS 有着不同的认识,然而这种现象并不能完全用疾病的严重程度来解释,还与当地的医疗政策、卫生系统、床位资源、患者本身的社会经济条件等非疾病因素相关。尽管目前已经针对心衰开发了各种类别的再入院风险预测模型,但仍缺乏研究最佳 LOS 心衰患者的 1 年内再入院风险的预测模型。此外,由美国提出的医院再入院减少计划最初针对的疾病包括心衰,旨在通过对高于平均再入院率的医院进行经济惩罚以降低再入院率,该计划将医院的再入院率作为医院质量的衡量标准^[20]。因此,预测模型对准确预测个体患者的预后以及对于个体化的治疗管理策略很重要,尤其是针对再入院风险低的心衰患者,其临床基本情况较优且治疗依从性更好,对此类患者深入探讨其再入院影响因素从而取得的效果可能会更加显著。

烟草毫无疑问为心衰的高危因素,其中的焦油、尼古丁等有害物质与人体心脏疾病密切相关。与常规的认知相同,一项大型回顾性研究发现只有戒烟才可明显减少心衰的发生、降低患者再入院、缩短 LOS^[21]。本研究中吸烟史作为心衰患者再入院的危险因素,表明吸烟不利于患者的预后。

表 3 LOS2 组再入院与非再入院患者的临床资料比较
 Table 3 Clinical data between readmitted and non-readmitted patients in LOS2 group

| 变量 | 再入院组(216 例) | 非再入院组(433 例) | $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75}), \text{例}(\%)$ | $Z/\chi^2/t$ 值 | P 值 |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|----------------|--------|
| 年龄/岁 | 68.89±12.79 | 68.94±12.26 | | 0.047 | 0.962 |
| 男性 | 140(64.8) | 239(55.2) | | 5.488 | 0.019 |
| BMI/(kg/m ²) | 22.77±3.07 | 22.57±2.92 | | 0.409 | 0.683 |
| 吸烟 | 117(54.2) | 153(35.3) | | 21.036 | <0.001 |
| 饮酒 | 80(37.0) | 124(28.6) | | 4.718 | 0.030 |
| 高血压 | 111(51.4) | 201(46.4) | | 1.425 | 0.233 |
| 糖尿病 | 45(20.8) | 89(20.6) | | 0.007 | 0.934 |
| 冠心病 | 145(67.1) | 294(67.9) | | 0.039 | 0.844 |
| 心房颤动 | 79(36.6) | 154(35.6) | | 0.064 | 0.801 |
| COPD | 29(13.4) | 66(15.2) | | 0.381 | 0.537 |
| Hcy/(μmol/L) | 18.96(15.97,23.12) | 16.73(13.56,20.28) | | -5.280 | <0.001 |
| 肌酐/(μmol/L) | 90.55(76.05,122.15) | 78.00(63.80,97.20) | | -5.911 | <0.001 |
| GFR/(mL/min) | 66.06(48.38,81.46) | 77.71(61.12,96.25) | | -5.957 | <0.001 |
| 血钠/(mmol/L) | 135.91±5.53 | 136.79±5.03 | | 2.047 | 0.041 |
| 血钙/(mmol/L) | 2.24±0.15 | 2.24±0.13 | | -0.281 | 0.779 |
| 血钾/(mmol/L) | 3.77±0.57 | 3.68±0.59 | | -1.905 | 0.057 |
| 总胆红素/(μmol/L) | 17.95(13.15,27.63) | 17.00(11.97,23.50) | | -2.102 | 0.036 |
| 甘油三酯/(mmol/L) | 1.12(0.83,1.47) | 1.06(0.80,1.40) | | -1.389 | 0.165 |
| 纤维蛋白(原)降解产物/(μg/mL) | 3.60(2.30,5.93) | 2.89(1.90,5.09) | | -2.972 | 0.003 |
| VLDL-C/(mmol/L) | 0.67±0.33 | 0.72±0.37 | | 1.571 | 0.117 |
| HDL-C/(mmol/L) | 1.09±0.38 | 1.12±0.33 | | 1.089 | 0.277 |
| LDL-C/(mmol/L) | 2.09±0.72 | 2.17±0.82 | | 1.345 | 0.179 |
| 血总胆固醇/(mmol/L) | 3.88±1.10 | 4.00±1.13 | | 1.806 | 0.071 |
| 血小板计数/(×10 ⁹ /L) | 151.00(110.50,191.50) | 150.00(113.00,196.00) | | -0.632 | 0.527 |
| 白细胞计数/(×10 ⁹ /L) | 6.80(5.24,8.39) | 6.51(5.38,7.99) | | -0.977 | 0.328 |
| 凝血酶原时间/s | 14.60(13.80,15.85) | 14.10(13.0,15.20) | | -3.983 | <0.001 |
| 血红蛋白/(g/L) | 123.32±24.10 | 124.51±22.14 | | 0.628 | 0.530 |
| 淋巴细胞计数/(×10 ⁹ /L) | 1.16(0.83,1.52) | 1.19(0.87,1.56) | | -0.549 | 0.583 |
| 左室舒张末期前后径/mm | 57.74±9.93 | 52.75±9.82 | | -6.084 | <0.001 |
| 左室射血分数/% | 44.61±13.33 | 51.26±13.21 | | 6.021 | <0.001 |
| NYHA 分级 | | | | -3.909 | <0.001 |
| I | 8(3.7) | 35(8.1) | | | |
| II | 57(26.4) | 155(35.8) | | | |
| III | 113(52.3) | 199(46.0) | | | |
| IV | 38(17.6) | 44(10.2) | | | |
| NT-proBNP | | | | -10.032 | <0.001 |
| ≤1 000 pg/mL | 23(10.6) | 148(34.2) | | | |
| 1 001~4 000 pg/mL | 61(28.2) | 171(39.5) | | | |
| 4 001~7 000 pg/mL | 31(14.4) | 65(15.0) | | | |
| 7 001~10 000 pg/mL | 30(13.9) | 23(5.3) | | | |
| >10 000 pg/mL | 71(32.9) | 26(6.0) | | | |
| 住院期间药物服用情况 | | | | | |
| 降血脂药物 | 144(66.7) | 294(67.9) | | 0.100 | 0.752 |
| 利尿剂 | 207(95.8) | 394(91.0) | | 4.930 | 0.026 |
| β受体阻滞剂 | 149(69.0) | 279(64.4) | | 1.327 | 0.249 |
| ACEI/ARB | 49(22.7) | 70(16.2) | | 4.090 | 0.043 |
| 抗血小板聚集 | 153(70.8) | 325(75.1) | | 1.325 | 0.250 |
| 抗凝药物 | 96(44.4) | 183(42.3) | | 0.280 | 0.597 |

表 4 LOS2 组患者再入院的多因素 logistic 回归分析结果
Table 4 Multivariate logistic regression of readmission in LOS2 group

| 变量 | β | SE | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|--------------------------------------|---------|-------|-----------------|--------|--------|----------------|
| 吸烟史 | 0.701 | 0.194 | 13.010 | <0.001 | 2.015 | (1.377~2.948) |
| Hcy | 0.022 | 0.011 | 4.054 | 0.044 | 1.023 | (1.001~1.045) |
| GFR | -0.010 | 0.004 | 7.955 | 0.005 | 0.990 | (0.983~0.997) |
| NT-proBNP(以 $\leq 1\ 000$ pg/mL 为参照) | — | — | — | — | — | — |
| 1 001~4 000 pg/mL | 0.768 | 0.276 | 7.756 | 0.005 | 2.156 | (1.256~3.703) |
| 4 001~7 000 pg/mL | 1.026 | 0.325 | 9.943 | 0.002 | 2.791 | (1.475~5.282) |
| 7 001~10 000 pg/mL | 1.927 | 0.368 | 27.387 | <0.001 | 6.868 | (3.337~14.132) |
| >10 000 pg/mL | 2.735 | 0.331 | 68.369 | <0.001 | 15.409 | (8.058~29.467) |
| 常量 | -1.793 | 0.449 | 15.914 | <0.001 | 0.166 | — |

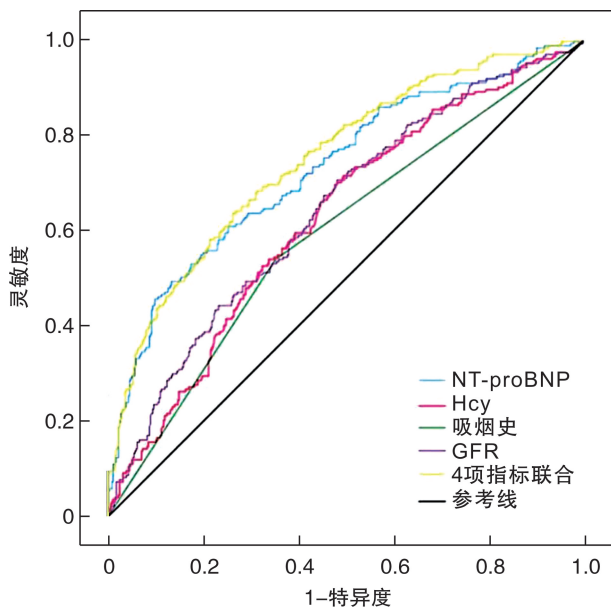


图 1 LOS2 组心衰患者 1 年再入院风险的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve

在本次研究中, Hcy 水平升高可作为心衰患者再入院的独立危险预测因素, Hcy 作为一种含硫氨基酸, 是在蛋氨酸代谢过程中形成的, 体内叶酸、维生素 B6、B12 或者参与 Hcy 代谢的酶缺乏会导致血浆中 Hcy 浓度增高, 称为高同型半胱氨酸血症^[22], Hcy 水平升高可导致线粒体功能障碍, 已经被证明是包括心衰在内多种心血管疾病的独立危险因素^[23]。一项前瞻性研究报告指出^[24], 血浆 Hcy 水平升高与慢性心衰发展呈正相关, 并且证实了 Hcy 水平升高在心衰发展之前, 这可能与 Hcy 通过促进冠状动脉阻力血管内皮功能障碍, 导致心肌缺血缺氧, 以及作为氧化应激增加的来源之一促进心肌功能障碍、心室重构的发展有关。值得注意的是, Hcy 不仅会导致疾病严重程度增加, 而且还会延长住院患者的 LOS^[25]。Karger 等^[26]研究表明, 高水平 Hcy 首次被证实是冠状动脉血管钙化进展的危险因素, 导致心血管疾病预后不佳, 或将间接延长心衰患者的住院 LOS。然而在临床实践

工作中, 心血管内科医务工作者常常会忽视 Hcy 指标的重要性。因此, 将 Hcy 水平纳入到现有的心衰风险预测模型评分中可能会改进对心衰患者再入院风险的评估。

利钠肽在调节心衰患者的容量负荷和血流动力学方面发挥着关键作用^[27]。NT-proBNP 作为 BNP 前体降解的代谢产物, 没有生物学活性, 相比于 BNP, NT-proBNP 半衰期更长、更稳定, 是诊断心衰患者和判断预后最广泛的生物标志物。Kubler 等^[28]发现住院期间 NT-proBNP 水平持续升高的患者具有较高的再入院率, 并且另一项研究也表明心衰患者住院 1 周内 NT-proBNP 的下降水平如果小于 30%, 那么 1 年内死亡的风险将会增加 4 倍^[29]。此外, 一项随机双盲实验证实^[30], NT-proBNP 作为心衰患者容量负荷管理的指标, 其水平异常升高的患者心肌损伤发生概率也更大, 并且往往与心衰患者的 LOS 延长相关。入院时 NT-proBNP 水平升高与更长的 LOS 和更高的病死率相关现象在不同的人群种族中无明显差异, 表明 NT-proBNP 水平对全球心衰患者住院 LOS 具有预测价值^[31]。本研究以 NT-proBNP < 1 000 pg/mL 为参考基准, 发现 NT-proBNP 每上升 1 个梯度 (3 000 pg/mL), LOS2 组患者 1 年内再次入院的风险均有增加, 而当 NT-proBNP > 10 000 pg/mL 时, OR 风险比呈断崖式增加。相关研究表明 NT-proBNP 水平升高与心衰患者预后严重程度呈正比, 可作为因心血管疾病死亡或心衰再入院的独立预测因素^[32-33], 与本研究结果一致。此外, 患者能否出院主要是根据治疗效果、临床评估来决定的, 而 NT-ProBNP 作为一种客观生物学检验指标, 有助于准确地对心衰患者是否可以出院做出判断, 更加科学地制定个性化的出入院诊疗计划^[34]。

有研究表明, 在心衰患者住院期间, 虽然血肌酐水平呈动态改变并且具有很强的个体差异, 然而患者的死亡和再入院风险并没有显著的改变, 以此指出心衰患者急性期肾功能指标并不能准确地提供患者预后信息, 但这是一项双盲实验, 住院期间

患者肾功能的各项指标常作为临床诊疗中的重要评估因素,而医务人员对血清肌酐值却并不知情,这并不符合临床真实用药情况,缺乏足够的循证依据^[35]。一项大样本多中心研究表明,患者住院期间肾小球功能受损、eGFR下降是心力衰竭患者死亡和再入院的独立危险因素^[36],与本研究结果一致。此外,心衰失代偿期由于容量负荷过载引起肾脏充血而导致肾功能受损,即使通过有效治疗减轻肾脏充血也无法逆转 eGFR 继续下降^[37],并且由于血浆 NT-proBNP 主要在肾脏代谢,当肾脏受损时,eGFR 降低进一步促进血清 NT-proBNP 的升高导致心衰的不良事件,包括 LOS 延长^[38]。患者住院期间 eGFR 与 NT-proBNP 水平变化存在交互关系,而 NT-proBNP 可以作为容量超负荷的生物标志物,当 NT-proBNP 水平上升时,即使 eGFR 指标好转也无法证明患者再入院风险随之降低^[39],这与本研究结果一致,即 eGFR 的 OR 绝对值小于 NT-proBNP,并且 NT-proBNP 联合 eGFR 在预测 LOS2 组心衰患者 1 年再入院的风险时表现出的性能优于两项指标独立预测时的结果。

综上所述,本研究发现不同 LOS 的心力衰竭患者 1 年内再入院风险存在差异,吸烟史、Hcy、eGFR、NT-proBNP 为 OR 值最低 LOS 组心衰患者非计划再入院的影响因素,基于上述 4 项指标联合时构建的预测模型具有较好的区分度和临床实用性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update; a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 143-152.
- [3] Savarese G, Becher PM, Lund LH et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [4] Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, et al. Domain Management Approach to Heart Failure in the Geriatric Patient: Present and Future [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(17): 1921-1936.
- [5] Arundel C, Lam PH, Faselis C, et al. Length of stay and readmission in older adults hospitalized for heart failure [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(4): 891-899.
- [6] Olchanski N, Vest AR, Cohen JT, et al. Two-year outcomes and cost for heart failure patients following discharge from the hospital after an acute heart failure admission [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 307: 109-113.
- [7] Kaboli PJ, Go JT, Hockenberry J, et al. Associations between reduced hospital length of stay and 30-day readmission rate and mortality: 14-year experience in 129 Veterans Affairs hospitals [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(12): 837-845.
- [8] Reynolds K, Butler MG, Kimes TM, et al. Relation of acute heart failure hospital length of stay to subsequent readmission and all-cause mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(3): 400-405.
- [9] Tigabe Tekle M, Bekalu AF, Tefera YG. Length of hospital stay and associated factors among heart failure patients admitted to the University Hospital in Northwest Ethiopia [J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0270809.
- [10] Khan H, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Length of hospital stay and 30-day readmission following heart failure hospitalization; insights from the EVEREST trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(10): 1022-1031.
- [11] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [12] 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.
- [13] Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia [J]. *JAMA*, 2013, 309(4): 355-363.
- [14] Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(11): 774-784.
- [15] Mai D, Brand C, Haschtmann D, et al. Non-medical factors significantly influence the length of hospital stay after surgery for degenerative spine disorders [J]. *Eur Spine J*, 2020, 29(2): 203-212.
- [16] Aung YN, Nur AM, Ismail A, et al. Determining the cost and length of stay at intensive care units and the factors influencing them in a teaching hospital in Malaysia [J]. *Value Health Reg Issues*, 2020, 21: 149-156.
- [17] Yoshimura Y, Wakabayashi H, Shiraishi A, et al. Hemoglobin Improvement is Positively Associated with Functional Outcomes in Stroke Patients with Anemia [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(1): 105453.
- [18] Han GL, Yu Y, Han CS, et al. Logistic regression analysis of factors influencing hospitalization time for community acquired pneumonia [J]. *Prac Med*, 2021, 16: 28-32.
- [19] Rice H, Say R, Betihavas V. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. A systematic review [J]. *Patient Educ Couns*, 2018, 101(3): 363-374.

- [20] Fonarow GC, Ziaeian B. Hospital Readmission Reduction Program for Heart Failure: The Spread of Intended and Unintended Consequences[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(9):1013-1015.
- [21] Yoo JE, Jeong SM, Yeo Y, et al. Smoking Cessation Reduces the Risk of Heart Failure: A Nationwide Cohort Study[J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(3):277-287.
- [22] Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, et al. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):110.
- [23] Strauss E, Supinski W, Radziemski A, et al. Is hyperhomocysteinemia a causal factor for heart failure? The impact of the functional variants of MTHFR and PON1 on ischemic and non-ischemic etiology[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228:37-44.
- [24] Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2003, 289(10):1251-1257.
- [25] Wang X, Yang Y, Xu L, et al. Association between homocysteine level and length of stay in patients with lower extremity atherosclerotic disease: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(7):e067677.
- [26] Karger AB, Steffen BT, Nomura SO, et al. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3):e013934.
- [27] Vodovar N, Mebazaa A, Januzzi JL Jr, et al. Evolution of natriuretic peptide biomarkers in heart failure: Implications for clinical care and clinical trials[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254:215-221.
- [28] Kubler P, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Persistent high NT-pro-BNP concentration as a negative prognostic factor in patients with decompensated heart failure[J]. *Kardiol Pol*, 2006, 64(3):250-256; discussion 257-258.
- [29] Bayés-Genís A, Lopez L, Zapico E, et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl):S3-8.
- [30] Khan A, Johnson DK, Carlson S, et al. NT-ProBNP Predicts Myocardial Injury Post-vascular Surgery and is Reduced with CoQ(10): A Randomized Double-Blind Trial[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 64:292-302.
- [31] Krim SR, Vivo RP, Krim NR, et al. Racial/Ethnic differences in B-type natriuretic peptide levels and their association with care and outcomes among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(4):345-352.
- [32] Pocock SJ, Ferreira JP, Packer M, et al. Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10):1869-1878.
- [33] Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients; the International Collaborative of NT-proBNP Study [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(3):330-337.
- [34] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients[J]. *Circulation*, 2004, 110(15):2168-2174.
- [35] Beldhuis IE, Streng KW, van der Meer P, et al. Trajectories of changes in renal function in patients with acute heart failure[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(11):866-874.
- [36] de la Espriella R, Navarro J, Mollar A, et al. Long-term prognostic impact of estimated glomerular filtration rate on admission in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *Cardiorenal Med*, 2022, 12(4):179-188.
- [37] Greene SJ, Gheorghide M, Vaduganathan M, et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(12):1401-1411.
- [38] Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, et al. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):110.
- [39] McCallum W, Tighiouart H, Kiernan MS, et al. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP With Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure[J]. *Am J Med*, 2020, 133(1):115-122. e2.

(收稿日期:2023-09-05)