

低白蛋白对老年慢性心力衰竭患者长期预后的影响

宋娇磊, 于彤彤, 刘双双, 王传合, 王菁菁, 韩 苏, 孙兆青, 孙志军

(中国医科大学附属盛京医院心内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 倾向性评分分层分析; 低白蛋白; 慢性心力衰竭; 长期预后

[摘要] **目的** 通过倾向性评分分层分析法探讨低白蛋白对老年慢性心力衰竭患者长期预后的影响。**方法** 连续入选 1271 例老年慢性心力衰竭患者, 按血清白蛋白水平分为两组: 白蛋白正常组(血清白蛋白 ≥ 35 g/L)、低白蛋白组(血清白蛋白 < 35 g/L)。以全因死亡为主要终点, 采用倾向性评分分层分析法, 通过多因素 COX 回归分别评价分层前后低白蛋白对长期预后的影响。**结果** 分层之前, 与白蛋白正常组相比, 低白蛋白组年龄更大, 心功能纽约分级、直接胆红素、碱性磷酸酶、肌酐、脑钠肽更高, 高血压更少, 血红蛋白、间接胆红素、胆固醇、血钠、入院射血分数更低, 入院心率更快。所有患者平均随访 23.9 个月, 随访期间, 整体死亡 165 人, 病死率为 13.0%; 低白蛋白组死亡 76 人, 病死率为 46.1%; 白蛋白正常组死亡 260 人, 病死率为 23.5%。单因素 COX 回归分析显示, 低白蛋白是老年慢性心衰患者长期死亡风险增加的强独立预测因子(HR 为 2.540, 95% CI 为 1.966 ~ 3.282, $P < 0.001$); 即使校正了倾向性评分值后, 低白蛋白患者的长期死亡风险仍比白蛋白正常者显著增加了 56.1% (HR 为 1.561, 95% CI 为 1.186 ~ 2.054, $P = 0.001$)。采用倾向性评分分层分析法后, 合并的 HR 为 1.724, 95% CI 为 1.311 ~ 2.268, 提示低白蛋白患者的长期死亡风险要比白蛋白正常者高 0.724 倍。**结论** 对于老年慢性心力衰竭患者, 低白蛋白预示着死亡风险的增加, 纠正低白蛋白有可能改善心衰患者的预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Prognostic Value of Hypoalbuminemia for Long-term Outcome in Elderly Patients with Chronic Heart Failure

SONG Jiao-Lei, YU Tong-Tong, LIU Shuang-Shuang, WANG Chuan-He, WANG Jing-Jing, HAN Su, SUN Zhao-Qing, and SUN Zhi-Jun

(Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] Propensity Score Stratification; Hypoalbuminemia; Chronic Heart Failure; Long-term Mortality

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the prognostic value of hypoalbuminemia for long-term outcome in elderly patients with chronic heart failure after propensity score stratification. **Methods** 1271 consecutive elderly patients with chronic heart failure were enrolled and divided into two groups according to serum albumin concentration on admission < 35 g/L (hypoalbuminemia group) and ≥ 35 g/L (normoalbuminemia group). Propensity score stratification was conducted to reduce confounding bias. And then COX proportional-hazards regression modeling was used to evaluate the prognostic value of hypoalbuminemia for long-term outcome for the pre-stratification and post-stratification data. **Results** Before stratification, hypoalbuminemia group was older, had higher NYHA status, direct bilirubin, alkaline phosphatase, creatinine, BNP, less hypertension; lower hemoglobin, indirect bilirubin, TC, serum sodium on admission, EF on admission; faster heart rate on admission. During the median 23.9-month follow-up, there were 165 deaths (13.0%) for all causes, 76 in hypoalbuminemia group (46.1%), 260 in normoalbuminemia group (23.5%). The univariate COX regression analysis indicated that hypoalbuminemia was the strong independent risk for long-term mortality in elderly patients with chronic heart failure (HR was 2.540, 95% CI was 1.966 ~ 3.282, $P < 0.001$). Adjusted for propensity score, the multivariate COX regression analysis indicated that the risk of long-term mortality in hypoalbuminemia patients increased 56.1% than the normoalbuminemia patients (HR was 1.561, 95% CI was 1.186 ~ 2.054, $P = 0.001$). After adjustment using propensity score stratification, the overall HR was 1.724, 95% CI was 1.311 ~ 2.268, which indicated that the risk of long-term mor-

[收稿日期] 2015-03-06

[修回日期] 2015-05-28

[作者简介] 宋娇磊, 硕士研究生, 研究方向为心力衰竭, E-mail 为 song_jolly@163.com。于彤彤, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为心力衰竭、冠心病。通讯作者孙志军, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为心力衰竭, E-mail 为 sunzj_99@163.com。

tality in hypoalbuminemia patients increased 0.724-time than the normoalbuminemia patients. **Conclusions** Hypoalbuminemia indicated the increasing of long-term mortality in elderly patients with chronic heart failure. It was possible to improve the prognosis of elderly patients with chronic heart failure by correcting hypoalbuminemia.

我国的老龄化进程逐渐加快,目前已经进入老年化社会,由此带来的社会、经济、卫生负担愈发沉重。流行病学调查发现,随着年龄的增加,心力衰竭(简称心衰)的发病率逐渐升高^[1],老年人群的新发心衰率也远高于中青年人群^[2],老年心衰患者的预后也要比中青年差^[1-2];心衰也已经成为老年人群住院的主要病因^[3]。既往研究发现,新发心衰患者的5年生存率要比大多数肿瘤患者还要低^[4]。因此,积极研究和诊治老年心衰已成为当务之急。

低白蛋白在心衰患者中的患病率并不低^[5],也是心衰患者院内死亡及长期预后不良的独立危险因素^[5-9]。但是,既往对老年心衰的研究主要集中在急性心衰短期和长期预后方面^[7-9],对老年慢性心衰的长期预后研究较少。同时,低白蛋白影响心衰患者预后的机制仍存在不同争议。一种观点认为,低白蛋白只是心衰恶化的一个标志性指标^[10],仅仅反应了此类心衰患者存在严重的炎症反应^[11]、血容量扩张^[12]、肾功能恶化^[13]、营养不良^[13]及肝功能损伤^[14],真正影响心衰患者预后的并非低白蛋白本身;另一种观点认为,低白蛋白本身就可以降低血浆胶体渗透压,从而加重肺淤血^[15]、恶化心衰患者的预后^[16]。因此,在实际临床工作中也存在困惑:纠正低白蛋白能否改善心衰患者的预后?临床随机对照研究可以明确低白蛋白本身是否影响心衰患者的预后,但是心衰患者是否发生低白蛋白不可能被人为分配。倾向性评分分层分析法按照倾向性评分值(propensity score, PS)将观察性研究的人群进行分层,分层后两组对象在各层的倾向评分均值非常接近,则各混杂因素在每一层的分布将趋于一致,此时可以认为各层中处理的分配是近似随机的^[17]。倾向性评分分层分析法可以消除观察性研究中的选择偏倚以及重要预后因素在组间分布的不均衡性,与倾向性评分匹配法相比,由于其纳入了全部或绝大多数的研究对象,因此其分析的数据更全面、分析结果外推一般人群的代表性更好,已被证明是利用非随机对照数据进行干预效应评估时非常实用、新颖且具有创造性的一类统计学方法^[17]。本研究将利用倾向性评分分层分析法来探讨低白蛋白对老年心衰患者长期预后的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法,连续入选2007年1月至2013年12月就诊于我院心内科的年龄 ≥ 60 岁且符合慢性心衰诊断标准^[18]的老年患者1271例,平均年龄 75 ± 8 岁。排除标准:①院内死亡者;②肾病综合征者,或入院时已处于肾功能衰竭期(肌酐 $\geq 443 \mu\text{mol/L}$)或正规律透析者;③慢性肝病、药物引发的肝功能损伤;④急性冠状动脉综合征、急性心肌炎者;⑤合并严重的需外科手术的瓣膜病;⑥合并妊娠、毒血症、恶性肿瘤、结缔组织病、心脏淀粉样变。

1.2 方法

在入选时,收集符合入选标准患者的临床资料,包括既往疾病史、基础心脑血管病史、危险因素、体格检查、实验室指标、心脏超声检查、用药情况等。其中实验室指标均为入院当日或次日清晨空腹取外周静脉血检测的结果;心脏超声数据来自入院3日内首次测定的超声心动图。根据患者入院血清白蛋白水平分为两组:白蛋白正常组(血清白蛋白 $\geq 35 \text{ g/L}$)和低白蛋白组(血清白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$)。以患者出院为研究起点,出院后进行电话、门诊或住院随访,终点事件为全因死亡,存活患者随访终点截止至2014年1月1日。

高血压定义为收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ (至少测量两次),或正在进行降压治疗。2型糖尿病定义为患者有糖尿病症状,且随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$,或空腹血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$,或口服糖耐量试验的餐后2h血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (至少测量两次),或正在进行降糖治疗。

1.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS 19.0及Stata 12.0软件包进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布计量资料以中位数表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以是否低白蛋白为应变量,表1中各协变量为自变量,构建Logistic回归模型,并估计每个患者的PS值。采用PS值5层均等分层法,将入选病例分为5层来消除各层内协变量的偏倚^[19]。分层前,

采用 COX 生存回归分析低白蛋白单因素及校正 PS 值后对长期预后的影响。分层完成后,根据各分层数据集,分别采用 COX 生存回归分析低白蛋白与长期预后之间的关系,最后通过固定效应模型计算出一个合并的风险比来评估整体人群中低白蛋白与长期预后之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床资料特点比较

1271 例入选患者中有 165 例低白蛋白患者,占 13.0%。与白蛋白正常组相比,低白蛋白组年龄更大,心功能纽约分级、直接胆红素、碱性磷酸酶、肌酐、脑钠肽更高,高血压更少,血红蛋白、间接胆红素、胆固醇、血钠、入院射血分数(ejection fraction, EF)更低,入院心率更快(表 1)。

2.2 分层后各组患者临床资料特点比较

白蛋白正常组 PS 值范围为 0.012 ~ 0.777,低白蛋白组 PS 值范围为 0.056 ~ 0.894,两组 PS 值重叠范围为 0.056 ~ 0.777,在此范围的患者共 1191 例,其中白蛋白正常组 1034 例,低白蛋白组 157 例,按 PS 值分为五组,各层组临床资料特点见表 2。分层前,白蛋白正常组和低白蛋白组共有 13 个协变量存在显著性差异,分层后存在显著性差异的协变量显著减少;在各层组中,肾功能指标、肝功能指标、脑钠肽等对白蛋白有影响的指标均无显著性差异;分层后各协变量的标准化差异均 < 0.25 ,说明通过倾向评分分层,达到了均衡每层组间协变量的目的(表 2)。

2.3 低白蛋白对老年慢性心衰患者长期预后的影响分析

1271 例入选患者平均随访 23.9 个月;随访期间,整体死亡 165 人,病死率 13.0%;低白蛋白组死亡 76 人,病死率 46.1%;白蛋白正常组死亡 260 人,病死率 23.5%;两组病死率存在显著性差异($P < 0.001$)。单因素 COX 回归分析显示,低白蛋白是老年慢性心衰患者长期死亡风险增加的强独立预测因子(HR 为 2.540,95%CI 为 1.966 ~ 3.282, $P < 0.001$;表 3);即使在校正了 PS 值后,低白蛋白患者的长期死亡风险仍比白蛋白正常者显著增加了 56.1%(HR 为 1.561,95%CI 为 1.186 ~ 2.054, $P = 0.001$;表 3)。

PS 分层后,亚组分析显示,第一组、第五组 P 值

均具有统计学差异,提示低白蛋白是老年慢性心衰患者长期预后死亡风险增加的预测因素;其余组 P 值均无统计学差异。五个层组合并后 HR 为 1.724,95%CI 为 1.311 ~ 2.268,提示低白蛋白患者的长期死亡风险要比白蛋白正常者高 0.724 倍。Q 检验的 P 值为 0.002, $I^2 = 75.7\%$,提示五个层组之间存在高度的异质性。Galbraith 图显示,异质性来源于第一组和第四组(图 1)。

表 1. 两组患者临床资料特点

Table 1. Clinical characteristics in the two groups

项 目	白蛋白正常组 (<i>n</i> = 1106)	低白蛋白组 (<i>n</i> = 165)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	74 ± 8	76 ± 8	0.006
男性(例)	495(44.8%)	86(52.1%)	0.076
心功能纽约分级(例)			
I-II级	213(19.3%)	10(6.1%)	
III-IV级	893(80.7%)	155(93.9%)	<0.001
病因及危险因素(例)			
缺血性心脏病	337(30.5%)	57(34.5%)	0.291
糖尿病	270(24.4%)	42(25.5%)	0.772
高血压	711(64.3%)	91(55.2%)	0.023
扩张型心肌病	42(3.8%)	8(4.8%)	0.517
瓣膜病	81(7.3%)	17(10.3%)	0.181
入院时体征			
收缩压(mmHg)	140 ± 25	137 ± 30	0.366
心率(次/分)	85 ± 22	91 ± 21	0.003
入院时生化检查			
血红蛋白(g/L)	122 ± 21	107 ± 26	<0.001
谷丙转氨酶(U/L)	19(12,32)	17(10,32)	0.371
谷草转氨酶(U/L)	24(18,37)	24(18,49)	0.334
直接胆红素(μmol/L)	4.7(3.0,7.5)	5(3,10)	0.013
间接胆红素(μmol/L)	8.0(5.5,11.5)	6(4,10)	0.032
碱性磷酸酶(U/L)	72(50,95)	76(44,107)	0.040
谷氨酰转肽酶(U/L)	39(20,73)	47(21,85)	0.121
肌酐(μmol/L)	83(68,104)	100(71,147)	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.23 ± 1.16	3.66 ± 1.24	<0.001
血钠(mmol/L)	139 ± 4	137 ± 5	<0.001
脑钠肽(ng/L)	743(258,1599)	1333(591,2741)	<0.001
CRP(mg/L)	17(6,58)	14(9,59)	0.251
入院时 EF	50% ± 12%	48% ± 13%	0.011
院内用药(例)			
RAS 阻断剂	761(68.8%)	116(70.3%)	0.698
β 受体阻滞剂	642(58.0%)	96(58.2%)	0.972

表 2. 分层后各组患者临床资料特点比较

Table 2. Differences in clinical characteristics of different groups after propensity score stratification

指 标	一组		二组		三组		四组		五组	
	白蛋白正常组 (n = 233)	低白蛋白组 (n = 6)	白蛋白正常组 (n = 223)	低白蛋白组 (n = 14)	白蛋白正常组 (n = 213)	低白蛋白组 (n = 26)	白蛋白正常组 (n = 198)	低白蛋白组 (n = 40)	白蛋白正常组 (n = 167)	低白蛋白组 (n = 71)
年龄(例)	71 ± 7	75 ± 6	74 ± 7	74 ± 9	75 ± 7	75 ± 7	77 ± 7	75 ± 9	79 ± 7	76 ± 8
男性(例)	92(39.5%)	4(66.7%)	89(39.9%)	7(50.0%)	93(43.7%)	9(34.6%)	104(52.5%)	22(55.0%)	97(58.1%)	40(56.3%)
心功能纽约分级(例)										
I-II级	107(45.9%)	1(16.7%)	33(14.8%)	4(28.6%)	11(5.2%)	1(3.8%)	4(2.0%)	2(5.0%)	0(0.0%)	2(2.8%)a
III-IV级	126(54.1%)	5(83.3%)	190(85.2%)	10(71.4%)	202(94.8%)	25(96.2%)	194(98.0%)	38(95.0%)	167(100.0%)	69(97.2%)
病因及危险因素(例)										
缺血性心脏病	84(36.1%)	3(50.0%)	60(26.9%)	5(35.7%)	53(24.9%)	11(42.3%)	55(27.8%)	10(25.0%)	57(34.1%)	25(35.2%)
糖尿病	54(23.2%)	4(66.7%)a	60(26.9%)	6(42.9%)	64(30.0%)	5(19.2%)	41(20.7%)	8(20.0%)	30(18.0%)	15(21.1%)
高血压	151(64.8%)	4(66.7%)	138(61.9%)	7(50.0%)	141(66.%)	16(61.5%)	121(61.1%)	23(57.5%)	110(65.9%)	36(50.7%)a
扩张型心肌病	6(2.6%)	1(16.7%)a	14(6.3%)	0(0.0%)	12(5.6%)	1(3.8%)	6(3.0%)	1(2.5%)	4(2.4%)	5(7.0%)
瓣膜病	16(6.9%)	1(16.7%)	24(10.8%)	1(7.1%)	12(5.6%)	5(19.2%)a	12(6.1%)	2(5.0%)	13(7.8%)	8(11.3%)
入院时体征										
收缩压(mmHg)	137 ± 23	147 ± 38	139 ± 23	129 ± 30	141 ± 24	129 ± 27a	141 ± 28	138 ± 29	141 ± 27	139 ± 30
心率(次/分)	78 ± 17	74 ± 16	86 ± 21	81 ± 18	87 ± 24	97 ± 23a	90 ± 25	88 ± 19	92 ± 22	91 ± 18
入院时生化检查										
血红蛋白(g/L)	133 ± 16	122 ± 14	128 ± 16	131 ± 19	121 ± 18	121 ± 19	118 ± 21	111 ± 25	101 ± 24	98 ± 25
谷丙转氨酶(U/L)	18(12,29)	15(8,33)	20(13,33)	21(11,33)	18(12,28)	23(11,32)	20(12,38)	17(11,28)	18(11,41)	15(8,32)
谷草转氨酶(U/L)	24(17,37)	23(17,54)	24(18,35)	25(17,28)	23(18,32)	25(18,47)	27(19,40)	24(18,43)	25(18,46)	25(17,55)
直接胆红素(μmol/L)	4.1(2.8,6.0)	2.3(1.4,9.0)	4.4(2.9,6.4)	3.4(2.6,14.1)	4.8(3.7,7.9)	4.9(3.0,9.7)	6.1(3.6,9.7)	4.8(2.6,7.7)	5.7(3.3,10.5)	6.4(3.9,10.3)
间接胆红素(μmol/L)	8.2(6.3,12.1)	4.3(2.6,13.4)	8.0(5.9,11.2)	5.5(4.2,14.1)	7.7(5.2,11.0)	5.8(4.2,11.0)	8.6(5.9,12.5)	6.1(4.6,9.7)a	7.1(4.5,11.0)	6.5(4.3,9.7)
碱性磷酸酶(U/L)	68(51,86)	75(18,107)	70(48,93)	81(70,94)	73(47,96)	52(26,99)	78(53,104)	74(45,111)	80(50,108)	76(48,112)
谷氨酰转肽酶(U/L)	31(18,55)	58(17,106)	41(23,75)	52(21,72)	42(22,78)	38(14,64)	43(20,80)	38(16,86)	48(23,85)	49(17,82)
肌酐(μmol/L)	76(63,92)	124(100,196)	78(66,96)	72(58,103)	84(69,106)	75(57,102)	92(75,124)	88(69,133)	99(76,143)	112(78,159)
胆固醇(mmol/L)	4.88 ± 1.08	7.03 ± 2.16	4.45 ± 0.94	4.20 ± 0.88	3.99 ± 0.77	3.91 ± 0.92	3.68 ± 0.86	3.64 ± 0.85	3.36 ± 0.82	3.30 ± 0.98
血钠(mmol/L)	140 ± 3	140 ± 4	140 ± 4	139 ± 4	140 ± 4	139 ± 4	139 ± 4	139 ± 4	138 ± 5	135 ± 6b
脑钠肽(ng/L)	348(142,811)	478(161,751)	572(212,1270)	748(142,1612)	751(256,1426)	819(433,1798)	1083(476,1992)	1012(564,2110)	2281(923,3559)	2129(928,3364)
CRP(mg/L)	18(6,54)	5(1,54)	12(4,53)	20(11,67)	11(5,49)	11(3,59)	13(7,59)	28(11,63)	27(9,72)	11(10,45)a
入院时 EF	52% ± 12%	52% ± 7%	51% ± 13%	49% ± 15%	49% ± 12%	50% ± 14%	47% ± 11%	47% ± 13%	47% ± 13%	46% ± 14%
院内用药(例)										
RAS 阻断剂	153(65.7%)	5(83.3%)	165(74.0%)	13(92.9%)	142(66.7%)	18(69.2%)	144(72.7%)	31(77.5%)	112(67.1%)	43(60.6%)
β 受体阻滞剂	144(61.8%)	1(16.7%)a	131(58.7%)	5(35.7%)	122(57.3%)	16(61.5%)	110(55.6%)	26(65.0%)	87(52.1%)	44(62.0%)

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与白蛋白正常组比较。

表 3. 低白蛋白对老年慢性心衰患者长期预后影响的 COX 分析

Table 3. COX proportional-hazards regression for long-term outcome in elderly patients with chronic heart failure by hypoalbuminemia

项 目	β 值	Wald χ^2	P 值	HR 值	HR 值的 95% CI	
					下限	上限
分层前低白蛋白单因素分析	0.932	50.867	<0.001	2.540	1.966	3.282
分层前模型 1 多因素分析	0.445	10.081	0.001	1.561	1.186	2.054
PS 分层后低白蛋白 COX 分析						
一组	2.132	18.949	<0.001	8.431	3.229	22.017
二组	0.741	1.967	0.161	2.098	0.745	5.907
三组	0.628	3.286	0.070	1.873	0.950	3.693
四组	-0.238	0.531	0.466	0.788	0.416	1.495
五组	0.519	6.913	0.009	1.681	1.141	2.475
合并后整体				1.724	1.311	2.268

模型 1 多因素包括低白蛋白和 PS 值。

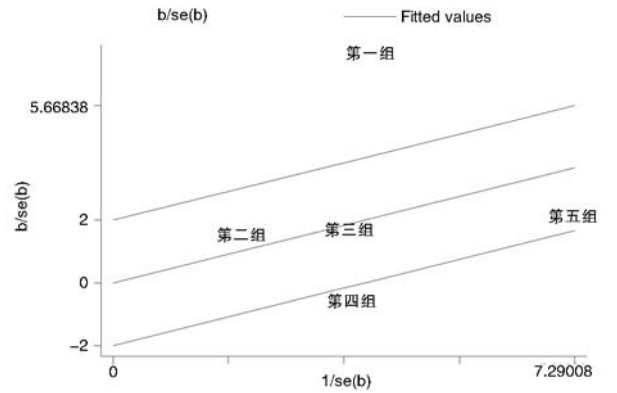


图 1. 检验各亚组异质性的 Galbraith 图
Figure 1. Galbraith diagram of tests for heterogeneity of subgroups

3 讨 论

既往低白蛋白对老年慢性心衰患者长期预后的影响研究较少,本研究重点分析了这方面的问题。同时,作为一种较新颖且实用的统计学方法,

倾向性评分分层分析法也为问题的解决提供了一个新的视角和方法。最终研究结果发现,无论分层前还是分层后,低白蛋白都预示着死亡风险的增加。

本研究中,1271 例入选患者共 165 例低白蛋白患者,占 13.0%,这低于既往研究结果^[5],原因可能是本研究入选人群为慢性心衰患者,其病情更稳定。Su 等^[6]入选了 385 名住院心衰患者,平均随访了 25 ± 7 个月,47.01% 的入选患者发生心脏事件,其中病死率为 17.92%,再入院率为 29.09%,在校正了相关临床因素后,COX 生存分析发现,低白蛋白患者发生心脏事件的风险更高。Arques 等^[7]研究也发现,低白蛋白是评估老年急性重症心衰患者院内死亡风险的独立指标,可以协助发现高危患者。本研究对分层前的资料进行了 COX 生存分析,发现即使在校正了 PS 值后,合并低白蛋白的老年慢性心衰患者的死亡风险仍比白蛋白正常者显著增加了 56.1% (HR 为 1.561,95% CI 为 1.186 ~ 2.054, $P=0.001$)。

低白蛋白影响心衰患者预后的机制目前认为主要包括两个方面:①血清白蛋白仅仅是一个综合性反应性指标,低白蛋白出现只意味着该心衰患者已经存在严重的炎症反应^[11]、血容量扩张^[12]、肾功能恶化^[13]、营养不良^[13]及肝功能损伤^[14]等临床状态,而这类患者恰恰是高危患者,本身就预后极差;②血清白蛋白本身对心衰患者的预后存在影响,当低白蛋白发生时,胶体渗透压会降低,从而加重肺淤血^[15],而淤血加重与心衰患者的不良预后显著相关^[16];同时,白蛋白也广泛参与到人体抗氧化、损伤修复等过程中^[20-21],当心衰患者罹患低白蛋白时,这些保护性作用就会大大减弱,使出现癌症、肺部疾病等合并症的危险性增大,从而增加低白蛋白心衰患者的病死率。

既往的研究并没能明确低白蛋白影响老年慢性心衰患者预后的机制问题,也没能解决临床实际工作的困惑:既然低白蛋白与心衰患者的预后显著相关,通过补充白蛋白、增加蛋白饮食等方法纠正低白蛋白能否改善心衰患者的预后?如果血清白蛋白仅仅是一个综合性反应性指标,答案是否定的;但如果血清白蛋白本身对心衰患者的预后存在影响,答案则是肯定的。本研究利用倾向性评分分层分析法,对老年慢性心衰患者合并和不合并低白蛋白的资料进行了基于 PS 值的分层分析。分层后各层组内部只存在血清白蛋白的差异,其他重要的协变量均无统计学差异(重要的协变量包括肾功能、肝功能、脑钠肽等对白蛋白有影响的指标),同

时各协变量的均衡性也基本一致,可以认为这些患者每个层组内是随机进入了低白蛋白组或白蛋白正常组。之后的 PS 分层分析发现,除第四组外,其余组均提示低白蛋白是老年慢性心衰患者长期预后死亡风险增加的预测因素,其中第一组、第五组均具有统计学差异。五个层组合并后 HR 为 1.724,95% CI 为 1.311 ~ 2.268,提示低白蛋白预示着死亡风险的增加,血清白蛋白本身对心衰患者的预后存在影响,通过纠正低白蛋白有可能改善心衰患者的预后,降低长期死亡风险。

但本研究在五个层组合并分析时也发现,五个层组之间存在高度的异质性(异质性 $P=0.002$, $I^2=75.7\%$)。Galbraith 图显示,异质性主要来源于第一组,进一步分析第一组内情况发现,该层组低白蛋白患者样本量太少(仅 6 例)是第一组产生异质性的主要原因;同时,第四组也是异质性来源点之一,也是五个层组中唯一一个 HR 值小于 1 的层组;进一步分析第四组内情况发现,该层组低白蛋白患者的 RAS 阻断剂和 β 受体阻滞剂联合使用比例也是最高的,这可能也是其预后较好的主要原因——众所周知 RAS 阻断剂和 β 受体阻滞剂的应用可以显著改善慢性心衰特别是收缩性心衰患者的预后。

本研究也存在以下局限:对肝细胞功能的评价仍不完善,研究中未包括影响肝功能的药物,包括肝毒性药物及改善肝功能的药物;单中心研究;未监测血清白蛋白在住院期间的变化;研究中未能包括营养状态(体质指数等)等对白蛋白有影响的指标。本研究另一个局限是,倾向性评分分层分析法只能均衡可观测变量,对潜在的未知混杂因素引起的偏倚无能为力,例如本文就未能均衡体质指数等指标。因此,未来还需要真正的临床随机对照研究来探究补充白蛋白纠正低白蛋白是否真能改善心衰患者的预后。

总之,本研究发现,低白蛋白本身对老年慢性心衰患者的长期预后存在影响,预示着死亡风险的增加,通过补充白蛋白、增加蛋白饮食等方法纠正低白蛋白有可能改善此类患者的预后,降低病死率。

[参考文献]

- [1] Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure[J]. N Engl J Med, 2002, 347 (18): 1 397-402.
- [2] Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The

- Rotterdam Study[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25 (18): 1 614-619.
- [3] Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population[J]. *JAMA*, 2004, 292(3):344-350.
- [4] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3 (3): 315-322.
- [5] 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.
- [6] Su W, An T, Zhou Q, et al. Serum albumin is a useful prognostic indicator and adds important information to NT-proBNP in a Chinese cohort of heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45 (7-8): 561-565.
- [7] Arques S, Roux E, Stolidi P, et al. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104 (10): 502-508.
- [8] Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. A simple risk score to predict in-hospital death of elderly patients with acute decompensated heart failure – hypoalbuminemia as an additional prognostic factor[J]. *Circ J*, 2009, 73 (12): 2 276-281.
- [9] Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Usefulness of serum albumin concentration for in-hospital risk stratification in frail, elderly patients with acute heart failure. Insights from a prospective, monocenter study[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125 (2): 265-267.
- [10] Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure[J]. *J Card Fail*, 2011, 17 (6): 451-458.
- [11] Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13 (11): 1 161-171.
- [12] Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body’s red cell volume[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29 (19): 2 343-350.
- [13] Zamora E, Lupón J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockcroft-gault formulas[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (19): 1 709-715.
- [14] Herzer K, Kneiseler G, Bechmann LP, et al. Onset of heart failure determines the hepatic cell death pattern[J]. *Ann Hepatol*, 2011, 10 (2): 174-179.
- [15] Eising GP, Niemeyer M, Günther T, et al. Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20 (2): 282-289.
- [16] Gheorghiade M, Shin DD, Thomas TO, et al. Congestion is an important diagnostic and therapeutic target in heart failure[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2006, 7 (Suppl 1): S12-24.
- [17] Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects [J]. *Biometrika*, 1983, 70: 41-55.
- [18] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 98-122.
- [19] Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score [J]. *J Am Stat Assoc*, 1984, 79: 516-524.
- [20] Zoellner H, Höfler M, Beckmann R, et al. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells[J]. *J Cell Sci*, 1996, 109 (Pt 10): 2 571-580.
- [21] Era S, Kuwata K, Imai H, et al. Age-related change in redox state of human serum albumin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1247 (1): 6-12.

(此文编辑 文玉珊)