

· 论 著 ·

## 住院慢性心衰患者贫血患病率与心功能的关系及血红蛋白浓度对其住院死亡率的影响

叶长青, 郑兴\* (第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433)

**[摘要]** **目的:**了解住院慢性心衰(CHF)患者贫血患病率及其与 NYHA 心功能之间的相互关系,并进一步评估血红蛋白(Hb)浓度对 CHF 患者住院死亡率的影响。**方法:**回顾分析 CHF 患者共 1 415 例,排除所有可能发生继发性贫血的患者。血红蛋白(Hb)浓度对住院死亡率的影响通过多元 Logistic 回归分析。**结果:**1 415 例患者中有 413 例贫血(29.2%),心功能 I 级 17.9%(5/28),II 级 24.7%(125/507),III 级 26.3%(151/574),IV 级 43.1%(132/306),贫血患病率与患者心功能分级之间呈正相关;严重心衰(III 级和 IV 级)贫血患病率(32.2%)与轻度心衰(I 级和 II 级)贫血患病率(24.3%)相比有显著差异( $P<0.01$ )。Hb 水平为 140~159 g/L 的患者住院死亡率最低,Hb 水平 $<80$  g/L、80~99 g/L、100~119 g/L、120~139 g/L 及 $\geq 160$  g/L 的患者住院死亡率增高,呈 U 形曲线关系。对于 Hb $<160$  g/L 的心衰患者,通过多元 Logistic 回归分析,调整了年龄、性别、基础病因、糖尿病、心功能分级、血清肌酐浓度等因素的影响,Hb 水平对住院死亡率仍是一个独立的影响因子。**结论:**住院 CHF 患者中贫血相当普遍,贫血与心衰的严重程度密切相关,Hb 水平显著影响 CHF 患者的住院死亡率,Hb 水平 $<160$  g/L 是 CHF 患者住院死亡率独立的影响因子。

**[关键词]** 慢性心力衰竭;贫血;心功能;血红蛋白;医院死亡率

**[中图分类号]** R 541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)09-0977-04

### Relationship between prevalence of anemia and cardiac function in hospitalized patients with chronic heart failure and influence of hemoglobin on their mortalities

YE Chang-qing\*, ZHENG Xing(Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the relationship between the prevalence of anemia and New York Heart Association (NYHA) class in patients with chronic heart failure (CHF), and to assess the influence of hemoglobin (Hb) on patients' mortality. **Methods:** Totally 1 415 patients with CHF were retrospectively analyzed and the patients with secondary anemia or other serious conditions were excluded. Multivariable logistic analysis was used to assess the effect of Hb level on hospital mortality. **Results:** Among 1 415 patients, 413 (29.2%) were found to have anemia (Hb $<120$  g/L). The prevalence of anemia was positively correlated with the NYHA-class of patients ( NYHA-class I 17.9% [5/28], class II 24.7% [125/507], class III 26.3% [151/574], and class IV 43.1% [132/306]. Patients with severe heart failure ( NYHA-class III and IV [32.2%]) had a significantly higher prevalence of anemia than patients with slight heart failure (class I and II [24.3%]),  $P<0.01$ ). Patients with a Hb level of (140-159) g/L had the lowest hospital mortality, and those with Hb levels  $<80$  g/L, (80-99) g/L, (100-119) g/L, (120-139) g/L, and  $\geq 160$  g/L had higher hospital mortalities. The relationship between mortality and Hb level was in a U-shaped manner. For patients with Hb level  $<160$  g/L, multivariable logistic analysis showed that Hb remained as an independent predictor of the hospital mortality when the influences of the age, gender, basic cause of the disease, diabetes, cardiac function classification, serum creatinine, etc. were adjusted. **Conclusion:** Anemia is a common condition in hospitalized CHF patients and the degree of anemia is closely correlated with the severity of CHF. Hb level significantly influences the patients' hospital mortality. Hb level ( $<160$  g/L) is an independent predictor of hospital mortality in the patients with CHF.

**[KEY WORDS]** chronic heart failure; anemia; cardiac function; hemoglobin; hospital mortality

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(9):977-980]

慢性心衰(CHF)已经成为一个重要公共健康问题,尽管通过药物阻断神经激素激活的治疗措施取得了很大的成功,近期多项试验资料负性和中性的结果提示对 CHF 的治疗已经获得最大治疗受益<sup>[1]</sup>。

贫血作为影响心衰进程的一个独立危险因素正逐步被认识。Horwich 等<sup>[2]</sup>对 1 061 例门诊心衰患

者的研究提示,CHF 有贫血的则临床症状恶化,死亡率增加。Silverberg 等<sup>[3]</sup>对 32 例心衰伴贫血患者行随机对照的试验,与对照组比 16 例接受重组人红

**[作者简介]** 叶长青,硕士生。E-mail:yejohn123@yahoo.com.cn

\* Corresponding author. E-mail:zhengxing57530@163.com

细胞生成素和静脉铁剂治疗的心衰患者死亡率下降,住院率减少。

国外关于贫血对心衰患者生理学结果和临床事件影响的实验逐渐增多,并成为近年来的研究热点之一,但是国内此类临床研究较少,特别是大规模流行病学的调查研究并未开展。本研究拟初步了解CHF患者贫血患病率及其与NYHA心功能之间的相互关系,并进一步评估血红蛋白(Hb)浓度对CHF患者住院死亡率的影响,为临床治疗提供参考。

### 1 对象和方法

1.1 入选标准 所有病例来自于第二军医大学长海医院和解放军第123中心医院1993年1月1日至2005年9月30日期间出院诊断符合CHF的患者,年龄≥18岁,心衰病史≥6个月。

1.2 排除标准 有胃肠道出血、器官移植、终末期肾病、癌症、化疗、放疗、入院前3个月内有任任何大外科手术者等均不入选,入院时伴有其他外伤或者进行大外科手术以及自杀等非疾病死亡的患者亦不入选,有其他导致活动受限的因素,如慢性阻塞性肺病等不入选。

1.3 临床及实验室资料 入选患者Hb值取入院后最早实验室检测值,其他资料均取入院后最早的有效检查结果,心功能分级为入院时心功能水平,心功能I级和II级为轻度心衰,III级和IV级为严重心衰,Hb水平<120g/L为贫血。

1.4 研究分组 根据心功能分级(NYHA)I~IV级分组;按Hb水平:<80g/L、80~99g/L、100~

119g/L、120~139g/L、140~159g/L及≥160g/L分为6个亚组。

1.5 统计学处理 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用t检验或ANOVA检验统计分析,计数资料用 $\chi^2$ 检验分析,采用多元Logistic回归分析筛选住院死亡率的影响因子。所有资料均通过SPSS 11.0统计软件处理, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 患者特点 共1415例患者入选(男性742例,女性673例),平均年龄为(64±13)岁。

2.2 不同心功能分级临床资料的基本特点 见表1和表2。

表1 根据心功能分级(NYHA)1415例CHF患者临床资料  
Tab 1 Clinical data of 1415 patients according to NYHA classification

Index	Total	NYHA class	
		Class I/II	Class III/IV
Number of patients	1415	535	880
Male/female	48/52	48/52	48/52
Age(year)	64±13	62±13	65±13**
Ischemic heart disease(%)	51.6	54.8	49.7
Hypertensive heart disease(%)	13.1	17.8	10.3**
Valvular heart disease(%)	22.7	20.9	23.8
Dilated CMP(%)	7.9	2.2	11.4**
Other diseases(%)	4.7	4.3	4.9
Diabetes(%)	9.8	6.9	11.5*
LVEF(%)	55±25	60±12	50±16**
LVEDD(d/cm)	5.6±1.3	5.2±1.1	5.7±1.4**

LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVEDD: Left ventricular end diastolic diameter; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs NYHA-class I/II

表2 1415例CHF患者不同NYHA心功能分级LVEF、血液和生化指标资料

Tab 2 Left ventricular ejection fraction, hematological and biochemical parameters by NYHA class in 1415 patients with chronic heart failure

Index	NYHA class			
	I	II	III	IV
Patients[N=1415, n(%)]	28(2)	507(35.8)	574(40.6)	306(21.6)
LVEF(%)	65±8	60±12	53±16▲	46±16▲△
Hemoglobin( $\rho_B/g \cdot L^{-1}$ )	136±14	132±18	131±20	122±23*
Hematocrit(%)	40±4	39±5	40±6	37±7*
Hemoglobin<120g/L[n(%)]	5(17.9)	125(24.7)	151(26.3)	132(43.1)*
Serum creatinine( $c_B/\mu mol \cdot L^{-1}$ )	84±25	85±37	95±46▲	103±51▲△
Serum sodium( $c_B/mm ol \cdot L^{-1}$ )	141±3	141±5	141±5	140±6*

\*  $P < 0.05$  vs NYHA-class I/II/III; ▲  $P < 0.05$  vs NYHA-class I/II; △  $P < 0.05$  vs NYHA-class III

心功能I级患者28例(2%),II级507例(35.8%),III级574例(40.6%),IV级306例(21.6%),严重心衰(心功能III级和IV级)患者平均

年龄(65±13)岁比轻度心衰(心功能I级和II级)患者平均年龄(62±13)岁大3岁( $P < 0.01$ ),心衰的基础病因:缺血性心脏病730例(51.6%),心脏瓣

膜病 321 例 (22.7%), 高血压心脏病 186 例 (13.1%), 扩张型心肌病 112 例 (7.9%), 其他病因 66 例 (4.7%)。

CHF 患者中严重心衰与轻度心衰患者相比较, 左室射血分数显著下降, 左室舒张末内径显著增大 ( $P$  均  $< 0.01$ )。

Hb 水平随着心功能分级增高, 则呈逐渐下降的趋势, IV 级较其他级有显著下降 ( $P < 0.05$ )。随着心功能分级增高, 贫血患病率呈逐渐增高趋势, 各级间均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。随着心功能分级增高, 血清肌酐呈逐渐增高的趋势, III、IV 级明显高于

I、II 级 ( $P < 0.05$ )。比较严重心衰 (III/IV 级) 和轻度心衰 (I/II 级) 的 Hb 水平、血清肌酐及贫血患病率均有显著差异 ( $P < 0.01$ )。

2.3 不同 Hb 水平分组的临床资料和实验室数据 Hb 水平为 120~139 g/L 的患者血清肌酐最低, Hb 水平为 140~159 g/L 的患者住院死亡率最低, Hb 水平  $< 80$  g/L、80~99 g/L、100~119 g/L、120~139 g/L 及  $\geq 160$  g/L 的患者住院死亡率增高, 呈 U 形曲线关系, 各组间比较具有显著差异 ( $P < 0.001$ )。

见表 3。

表 3 CHF 患者不同血红蛋白浓度时临床和实验室资料分析

Tab 3 Base-line characteristics of 6 groups with different hemoglobin levels

Index	Hemoglobin level ( $\rho_{\text{Hb}}/\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )						$P$
	$< 80$	80-99	100-119	120-139	140-159	$\geq 160$	
Patients( $n$ )	19	81	313	556	367	79	
Age(year)	61 $\pm$ 17	66 $\pm$ 16	65 $\pm$ 15	64 $\pm$ 13	64 $\pm$ 11	60 $\pm$ 13	0.07
Male(%)	37	44	39	45	71	86	0.001
Diabetes(%)	5	14	12	9	10	8	0.4
LVEF(%)	65 $\pm$ 12	68 $\pm$ 7.4	59 $\pm$ 24	55 $\pm$ 16	47 $\pm$ 16	47 $\pm$ 16	0.001
LVEDD( $d/\text{cm}$ )	4.9 $\pm$ 0.7	6.2 $\pm$ 7.3	5.2 $\pm$ 1.3	5.6 $\pm$ 1.4	5.9 $\pm$ 3.0	6.1 $\pm$ 1.2	0.04
Serum creatinine( $c_{\text{B}}/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	154 $\pm$ 103	120 $\pm$ 80	98 $\pm$ 58	85 $\pm$ 29	90 $\pm$ 28	97 $\pm$ 36	0.001
Serum sodium( $c_{\text{B}}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	141 $\pm$ 5	141 $\pm$ 5.7	140 $\pm$ 5.6	141 $\pm$ 4.3	141 $\pm$ 5.1	139 $\pm$ 5	0.08
Mortality(%)	21.1	16.0	7.7	3.8	2.7	7.6	0.001

LVEF; Left ventricular ejection fraction; LVEDD; Left ventricular end diastolic diameter

2.4 多元 Logistic 回归分析 对于 Hb  $< 160$  g/L 的心衰患者, 调整了年龄、性别、基础病因、糖尿病、住院日等因素的影响后, Hb 水平对住院死亡率仍然是一个独立的预测因子 (每增加 10 g/L 优势比为 0.816, 95% 的可信区间为 [0.721, 0.923],  $P < 0.01$ )。见表 4。

表 4 影响 CHF 患者住院死亡率独立的预测因子 (Hb  $< 160$  g/L)

Tab 4 Independent predictors of hospital death with CHF (Hb  $< 160$  g/L)

Predictors	Odds ratio	95% CI	$P$
NYHA-class	2.797	[1.920, 4.074]	$< 0.001$
Hemoglobin(10 g/L)	0.816	[0.721, 0.923]	$< 0.01$
Serum creatinine(10 mg/L)	1.774	[1.280, 2.457]	$< 0.01$

CI; Confidence interval

### 3 讨论

研究表明住院 CHF 患者贫血相当普遍, 而且与心衰的严重程度密切相关。本研究 1 415 例患者中有 413 例 (29.2%) Hb  $< 120$  g/L, 随着心衰加重,

Hb 水平逐渐下降, 贫血的患病率逐渐增高 (心功能 I、II、III 和 IV 级分别为 17.9%、24.7%、26.3% 和 43.1%)。严重心衰 (III 和 IV 级) 比轻度心衰 (I 和 II 级) 患者, Hb 水平和贫血患病率均有显著差异 ( $P < 0.01$ )。

Silverberg 等<sup>[4]</sup> 研究显示 CHF 的贫血患病率随着心衰的加重而增高, 心功能 IV 级的患者贫血患病率高达 79.1%。本研究中, CHF 的贫血患病率明显偏低 (29.2% vs 56%,  $P < 0.05$ ), 其中的可能原因有: (1) 两个队列研究中平均年龄具有显著差异 (64 vs 70,  $P < 0.05$ )。而高龄又常常因为一些慢性疾病、铁剂缺乏、维生素缺乏和骨髓浸润等原因容易造成贫血<sup>[5~9]</sup>, 考虑到年龄因素的影响, 是本研究贫血患病率较低的原因之一。(2) 本研究中血清钠浓度为正常高水平 [(141 $\pm$ 5) mmol/L], 从而减少了血液稀释造成的贫血, 而血液稀释又是造成 CHF 贫血的一个重要原因<sup>[10,11]</sup>。(3) Silverberg 等研究中的心衰患者的并发症较多, 例如糖尿病患病率高达 28%, 而本研究中糖尿病患病率为 9.8%。另外, 本研究中患者血清肌酐平均值为 (93 $\pm$ 44)  $\mu\text{mol/L}$ , 显著低于 Silverberg 研究中患者血清肌酐平均值

( $177 \pm 167$ )  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[4]</sup>,慢性肾功能不全同样也是造成贫血的一个最重要的原因<sup>[12]</sup>。

通过对不同 Hb 水平住院死亡率分析,发现 Hb 水平为 140 ~ 159 g/L 的患者住院死亡率最低,Hb 水平 < 80 g/L、80 ~ 99 g/L、100 ~ 119 g/L、120 ~ 139 g/L 及  $\geq 160$  g/L 的患者住院死亡率增高,呈 U 形曲线关系,与 ELITE II 试验亚组研究<sup>[13]</sup> 结果相似,提示贫血和 Hb 浓度过高时患者的住院死亡率均增高。国外有研究资料表明贫血是 CHF 患者临床预后独立的危险预测因子<sup>[2,14~17]</sup>,对于 Hb < 160 g/L 的心衰患者,通过多元 Logistic 回归分析,调整了年龄、性别、基础病因、糖尿病等因素的影响,Hb 水平对于住院死亡率仍是一个独立的预测因子(每增加 10 g/L 优势比为 0.816,95% 的可信区间为 0.721, 0.923),即在 Hb < 160 g/L 范围内,心衰患者入院时 Hb 每升高 10 g/L,住院死亡概率下降约 18%。

另外,Nordyke 等研究<sup>[18]</sup>表明年龄是影响 CHF 患者住院死亡率的因素,而本研究年龄并未进入回归方程,考虑可能是两个队列研究中 CHF 患者的疾病谱存在较大区别,在我国过去十年心脏瓣膜病占心衰病因的很大比例,而心脏瓣膜病患者则普遍年龄轻。

本研究的局限处在于研究人群为住院心衰患者,具有局限性,作为回顾性研究,仅仅确定 CHF 患者 Hb 水平在 140 ~ 159 g/L 时死亡率最低,无法进一步确定其血红蛋白治疗的目标值,尚需大规模的、随机对照的、多中心的、前瞻性的临床试验进一步解决。

## [参考文献]

- [1] Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model[J]? J Am Coll Cardiol, 2003, 41:1606-1610.
- [2] Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 1780-1786.
- [3] Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 1775-1780.
- [4] Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35:1737-1744.
- [5] Pentimone F, Del Corso L, Frustaci G, et al. Clinical evaluation of anemia in the aged[J]. Minerva Med, 1992, 83:35-39.
- [6] Howe RB. Anemia in the elderly, Common causes and suggested diagnostic approach[J]. Postgrad Med, 1983, 73:153-160.
- [7] Stander PE. Anemia in the elderly. Symptoms, causes, and therapies[J]. Postgrad Med, 1989, 85:85-90, 92, 96.
- [8] Kojima K, Tatsumi N. Reticulocyte counts in the aged[J]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1989, 26:160-164.
- [9] Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues[J]. Blood Rev, 2001, 15:9-18.
- [10] Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure[J]. Circulation, 2003, 107:226-229.
- [11] Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, et al. Body composition in heart failure patients with anemia[J]. Eur J Heart Failure Suppl, 2004, 3:98.
- [12] Tong EM, Nissenson AR. Erythropoietin and anemia[J]. Semin Nephrol, 2001, 21:190-203.
- [13] Sharma R, Francis D, Pitt B, et al. Hemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial[J]. Eur Heart J, 2004, 25:1021-1028.
- [14] Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure[J]. Circulation, 2003, 107:223-225.
- [15] Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38:955-962.
- [16] Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure[J]. Am J Cardiol, 2003, 92: 625-628.
- [17] Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38:955-962.
- [18] Nordyke RJ, Kim JJ, Goldberg GA, et al. Impact of Anemia on hospitalization time, charges, and mortality in patients with heart failure[J]. Value Health, 2004, 7:464-471.

[收稿日期] 2006-01-12

[修回日期] 2006-06-05

[本文编辑] 曹 静