

## 血浆总胆固醇水平与急性左心衰患者预后的相关性分析

曾繁芳<sup>1</sup>, 王丽丽<sup>1</sup>, 龙娟<sup>1</sup>, 易文雅<sup>1</sup>, 胡伟<sup>1</sup>, 罗颖<sup>1</sup>, 陈绮映<sup>1</sup>, 麦炜颐<sup>2</sup>

(1. 深圳市孙逸仙心血管医院心内科, 广东深圳 518000; 2. 中山大学附属第一医院心内科, 广东广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨血浆总胆固醇水平与急性左心衰患者预后相关性及其机制。【方法】通过前瞻性方法, 入选68例急性左心衰发作患者, 收集基线资料及其相关实验室指标; 出院后对其随访1个月; 依据患者是否发生心血管终点事件分为有事件组和无事件组, 对两组进行比较, 同时进行Logistic回归分析血浆总胆固醇水平与心血管终点事件相关性。【结果】本研究患者平均年龄为(57.3 ± 12.6)岁, 男性52例(76.5%); 其中46例既往有冠心病(67.6%), 10例有风湿性心脏病(14.7%), 12例有扩心病(17.7%); 38例有高血压(55.9%), 24例有糖尿病(35.3%)。随访1月时, 共有39例患者发生心血管终点事件(57.4%), 其中36例因心衰再入院, 3例因心衰死亡。与有事件组患者相比, 无事件组患者年龄较小, 吸烟所占人数比例较少( $P < 0.05$ ); 无事件组患者血浆N端脑利钠肽和C反应蛋白水平较低( $P < 0.05$ ); 而血浆总胆固醇和白蛋白水平较高( $P < 0.05$ )。出院带药两组患者间无明显差别。采用Logistic回归分析血浆总胆固醇水平与心血管终点事件相关性, 在校正年龄、性别、吸烟、收缩压、血浆白蛋白、糖尿病、高血压、药物后, 血浆总胆固醇水平升高对心血管终点事件具有保护作用(优势比OR为0.91, 95%置信区间0.80-0.96); 进一步校正血浆C反应蛋白后, 血浆总胆固醇水平升高对心血管终点事件保护作用不再具有统计学意义(优势比OR为0.97, 95%置信区间0.87-1.09)。【结论】血浆适当总胆固醇水平对急性左心衰患者短期预后具有保护作用, 其机制可能与适度水平胆固醇能够提供能量和营养支持, 改善炎症反应有关。

**关键词:**胆固醇; 急性左心衰; 炎症反应

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)04-0556-05

## Association of Serum Total Cholesterol Level and Prognosis in Patients with Acute Left Heart Failure

ZENG Fan-fang<sup>1</sup>, WANG Li-li<sup>1</sup>, LONG Juan<sup>1</sup>, YI Wen-ya<sup>1</sup>, HU Wei<sup>1</sup>, LUO Ying,  
CHEN Qi-ying<sup>1</sup>, MAI Wei-yi<sup>2</sup>

(1. Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518000, China; 2. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: MAI Wei-yi; E-mail: wymai@hotmail.com

**Abstract:** 【Objective】 The present study was to evaluate the association of serum total cholesterol level and prognosis in patients with acute left heart failure and associated mechanisms. 【Methods】 Sixty-eight patients due to acute episode of left heart failure prospectively enrolled, and baseline data and biochemical parameters were collected. After discharge, patients were follow-up for 1 month and they were divided into two groups (with and without cardiovascular events). Differences between groups were evaluated and the association of serum total cholesterol level and cardiovascular events were analyzed by logistic regression analysis. 【Results】 The mean age was 57.3 ± 12.6 years old and 52 cases were male patients accounting for 76.5%. Among these patients, 46 had a diagnosis of coronary heart disease (67.6%), 10 rheumatic heart disease (14.7%), 12 dilated cardiomyopathy (17.7%), 38 hypertension (55.9%) and 24 diabetes mellitus (35.3%). After 1 month's follow up, 39 patients (57.4%) had experienced cardiovascular events, 36 cases were re-hospitalized, and 3 died from heart failure. Compared to those with cardiovascular events, event free individuals were younger and were less likely smokers ( $P < 0.05$ ). In addition, event free group had lower serum levels of N-terminal

收稿日期: 2016-12-21

基金项目: 广东省深圳市科技计划项目(JCYJ20160427174117767)

作者简介: 曾繁芳, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 冠心病与心衰, E-mail: 490981450@qq.com; 麦炜颐, 通信作者, E-mail: wymai@hotmail.com

pro-BNP and C-reactive protein ( $P < 0.05$ ) while serum levels of total cholesterol and albumin were significantly higher ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in medication between these two groups. After adjusted for age, gender, smoking, systolic blood pressure, serum albumin level, diabetes, hypertension and medications, increased total cholesterol level was independently associated with better prognosis with odds ratio of 0.91 (95 % confidence interval 0.80–0.96). Further adjusted for C-reactive protein, the association was attenuated to non-significance, with odds ratio of 0.97 (95 % confidence interval 0.87–1.09). 【Conclusion】 Adequate serum total cholesterol level was beneficial for improving short-term cardiovascular outcomes in patients with left heart failure and the potential mechanisms might be related to cholesterol effects on improving nutritional status and anti-inflammation.

**Key words:** cholesterol; acute left heart failure; inflammation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(4):556–560]

心力衰竭是由各种心脏疾病所导致的心脏收缩和/或舒张功能下降的一种临床综合征<sup>[1]</sup>。近十几年来,大量国内外临床研究表明<sup>[2-3]</sup>,心力衰竭患者五年生存率不足50%。心力衰竭患者多数处于恶液质状态,如表现为低白蛋白血症,导致机体自身免疫功能下降,容易继发肺部感染等并发症,导致心衰反复发作并逐渐加重,严重影响患者生活质量和预期寿命<sup>[4]</sup>。近年来,有回顾性和横断面研究结果提示<sup>[5-6]</sup>,血浆胆固醇水平过低可能与心衰患者死亡率增加有关,然而,目前尚缺乏前瞻性研究结果支持这一发现。而血浆胆固醇水平过低增加心衰患者死亡率的相关机制目前尚未完全明确。本研究拟通过开展前瞻性观察性研究,探讨基线时血浆总胆固醇水平与心衰患者预后相关性,同时探讨相关机制,从而可为今后开展前瞻性干预性研究提供前期基础。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

本研究对象均来自深圳市孙逸仙心血管医院以及中山大学附属第一医院就诊的急性左心衰患者。诊断结合左心衰临床症状和体征(如气促、端坐呼吸、双肺闻及湿罗音)、实验室指标如N端脑利钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平升高、以及心脏彩超提示左室射血分数下降(left ventricular ejection fraction, LVEF);获得患者及其家属知情同意并经本院伦理委员会批复,收集患者人口学和就诊期间实验室相关指标作为基线资料;本研究患者入选时间为2015年10月至2016年3月,共入选68例急性左心衰患者。

### 1.2 研究方法

收集患者就诊时人口学资料(如年龄、性别、

吸烟、酗酒等)、测量指标(如心率、血压等)、既往病史(如高血压、糖尿病、冠心病、风心病、扩心病等)、实验室指标(如NT-proBNP、C反应蛋白、肌酐、血浆白蛋白、血脂谱、随机血糖等指标)。患者经急诊治疗出院1个月后,进行电话或门诊随访,评估患者是否发生心血管终点事件(包括心衰再次发作,心性和全因死亡)。

### 1.3 统计方法

定量资料用均数±标准差表示,定性资料用例数(百分率)表示;组间比较用 $t$ 检验或卡方检验。用Logistic回归分析胆固醇水平和心血管研究终点的相关性。用SPSS 18.0统计软件进行数据统计分析(SPSS Science, Chicago, IL, USA)。采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 患者一般资料

本研究共收集68例急性左心衰患者,其中男性52例(76.5%)、女性16例(23.5%),平均年龄为(57.3 ± 12.6)岁;就诊时患者平均心率为(90.4 ± 13.9) min<sup>-1</sup>,收缩压为(129.6 ± 19.4) mmHg,舒张压为(63.2 ± 11.7) mmHg;49例(72.1%)目前仍在吸烟,10例(14.7%)既往有酗酒史;其中46例既往有冠心病(67.6%),10例有风湿性心脏病(14.7%),12例有扩心病(17.7%);38例有高血压(55.9%),24例有糖尿病(35.3%);NT-proBNP水平为(2657.4 ± 198.5) pg/mL,平均LVEF为(33.4 ± 4.5)%。

### 2.2 组间比较

随访1月后,共有39例患者发生心血管终点事件(57.4%),其中36例因心衰再入院,3例因心衰死亡。依据患者是否发生心血管事件进行组间比较,具体见表1。与有事件组患者相比,无事件组

表1 组间比较

Table 1 Comparisons between groups

[ $\bar{x} \pm s$  (or  $n(\%)$ )]

Variables	Without-events ( $n = 29$ )	With-events ( $n = 39$ )	$F/\chi^2$	$P$
Age/years	52.4 $\pm$ 10.7	61.8 $\pm$ 14.4	51.7	0.006
Male	22 (75.9)	30 (76.9)	0.68	0.238
Smoker	19 (65.5)	30 (76.9)	47.3	0.017
Alcohol abuser	4 (13.7)	6 (15.4)	1.27	0.089
Heart rate/min <sup>-1</sup>	86.5 $\pm$ 11.3	93.7 $\pm$ 12.8	6.95	0.024
Systolic blood pressure/mmHg	132.4 $\pm$ 17.5	128.6 $\pm$ 17.3	2.01	0.063
Diastolic blood pressure/mmHg	64.3 $\pm$ 10.5	62.9 $\pm$ 8.5	3.14	0.163
Coronary heart disease	20 (68.9)	26 (66.7)	1.68	0.109
Rheumatic heart disease	4 (13.7)	6 (15.4)	1.23	0.089
Diastolic cardiomyopathy	5 (17.2)	7 (17.9)	4.31	0.238
Hypertension	18 (62.1)	20 (51.3)	65.2	0.004
Diabetes mellitus	10 (34.5)	14 (35.9)	3.01	0.217
NT-proBNP/(pg/mL)	2451 $\pm$ 201	2875 $\pm$ 218	25.6	< 0.001
C-reactive protein/(mg/L)	14.3 $\pm$ 2.2	21.5 $\pm$ 3.8	33.7	< 0.001
Creatinine/( $\mu$ mol/L)	94.5 $\pm$ 20.4	96.1 $\pm$ 17.8	5.22	0.433
Albumin/(g/L)	30.3 $\pm$ 6.5	26.7 $\pm$ 4.9	7.29	0.041
Total cholesterol/(mmol/L)	3.9 $\pm$ 0.6	3.2 $\pm$ 0.5	6.07	0.036
Low density lipoprotein/(mmol/L)	2.6 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.6	1.16	0.094
High density lipoprotein/(mmol/L)	0.9 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.3	2.31	0.244
Triglyceride/(mmol/L)	1.4 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.5	2.07	0.317
Plasma blood glucose/(mmol/L)	9.7 $\pm$ 1.1	9.2 $\pm$ 1.4	3.48	0.451
LVEF/%	35.7 $\pm$ 3.9	32.1 $\pm$ 3.1	1.52	0.057
Diuretic	29 (100)	39 (100)	2.00	0.917
Beta-blocker	26 (89.7)	34 (87.2)	0.96	0.663
ACEI/ARB	22 (75.9)	31 (79.5)	4.78	0.073
Digoxin	14 (48.3)	20 (51.3)	12.6	0.055

NT-proBNP: N terminal-pro brain natriuretic peptide; LVEF: left ventricular ejection fraction ACEI/ARB: angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker

患者年龄较小,吸烟所占人数比例较少,就诊时心率较慢,组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而收缩压和舒张压两组间无差别。与有事件组患者相比,无事件组患者高血压所占比例较高(62.1% vs 51.3%,  $P = 0.004$ );血浆 NT-proBNP 和 C 反应蛋白水平较低( $P < 0.05$ );而血浆总胆固醇和白蛋白水平较高( $P < 0.05$ ),上述差别均具有统计学意义。两组患者在心衰病因和 LVEF 无明显差别;出院带药两组患者间差别无统计学意义。

### 2.3 Logistic 回归分析

采用 Logistic 回归分析血浆总胆固醇水平与心血管终点事件相关性,由表 2 可见,在模型 1 中,未校正任何变量时,血浆适度胆固醇水平对心衰

患者有正性保护作用(优势比为 0.94);在模型 2 中,进行校正年龄和性别后,血浆适度胆固醇水平仍有降低心血管事件作用(odds ratio 为 0.92);在模型 3 中,进一步校正吸烟、收缩压、血浆白蛋白、糖尿病、高血压和药物后,这种保护作用仍具有统计学意义(优势比为 0.91);在模型 4 中,进一步校正血浆 C 反应蛋白后,血浆总胆固醇水平对心血管终点事件保护作用不再有统计学意义。

## 3 讨论

本研究结果表明,因急性左心衰发作就诊急诊的患者,随访 1 个月时,基线血浆适度总胆固醇

表2 Logistic 回归分析  
Table 2 Logistic regression analysis

	Odds ratio	95 % Confidence interval	P	B
Model 1	0.94	0.84-0.96	0.027	0.13
Model 2	0.92	0.81-0.97	0.033	0.09
Model 3	0.91	0.80-0.96	0.036	0.11
Model 4	0.97	0.87-1.09	0.066	3.85

水平对患者具有短期心血管保护作用,表现为减少心血管终点事件(心衰再次发作或因心衰死亡)发生率。提示保持适度血浆胆固醇水平可能有改善患者短期预后的作用;这种保护作用可能与适度血浆总胆固醇水平患者的营养状态较好,能较好抵抗机体全身炎症反应、提高自身免疫功能有关。

众所周知,心衰患者容易因心衰反复入院,且一旦出现心衰症状,其5年生存率低下。因此,如何预防心衰发生以及延缓病情进展对减少心衰住院率、降低医疗费用、改善患者预后均具有重要的临床价值和卫生经济学意义<sup>[7-8]</sup>。

既往观察性研究结果表明,血浆总胆固醇水平与心衰患者预后具有相关性。有些研究结果提示<sup>[9,10]</sup>,适度总胆固醇水平具有心血管保护作用,能够降低因心衰再入院率;然而,有些研究结果却显示血浆总胆固醇水平升高对心衰患者无心血管保护作用<sup>[11,12]</sup>。既往观察性研究结果存在争议可能与患者临床特征、基础疾病以及研究方法不同有关。本研究采用前瞻性方法,共入选了68例急性左心衰患者,基础心脏疾病主要为冠心病(67.6%),入选时平均左室射血分数较低(33.4 ± 4.5)%,提示本研究所入组的患者基本特征为缺血性心脏病后心衰合并射血分数减低人群。依据患者是否出现研究设定心血管终点事件,我们比较了有事件组和无事件组患者的基线资料,结果提示有事件组患者基线时心血管风险较高,主要表现为年龄较大,吸烟人数所占比例较高,基线时心率较快,血浆NT-proBNP和C反应蛋白水平较高;与此同时,有事件组患者营养状况也较无事件组患者差,表现为血浆总胆固醇和白蛋白水平较低。

然而,基线时血浆总胆固醇水平是否可以预测心衰患者短期心血管事件目前尚存在争议,同时其机制尚未完全明确。本研究通过 Logistic 回

归分析探讨血浆总胆固醇水平与心衰患者随访1月时心血管终点事件相关性。结果提示,在未校正C反应蛋白前,适度血浆总胆固醇水平有一定心血管保护作用;校正C反应蛋白后,这种作用减弱,提示保持适合血浆总胆固醇水平在心衰患者中的心血管保护作用可能与改善炎症反应有关。既往大量文献提示<sup>[13-14]</sup>,心衰患者由于肠道淤血,肠道微生物产生的炎症因子弥散入血增加,激活机体炎症反应,从而导致心衰患者处于慢性炎症状态,机体能量消耗增加,从而出现心衰恶液质,严重影响患者预后。众所周知,C反应蛋白是反应炎症状态敏感性较高的指标之一<sup>[15]</sup>。本研究中,有事件组患者血浆C反应蛋白水平较高也提示C反应蛋白水平升高可能与预后不良有关。结合既往文献报道<sup>[16-18]</sup>,我们认为,对于心衰这种慢性消耗性疾病,维持适合血浆总胆固醇水平将有利于为患者提供营养支持、能量供应、和维持机体自身免疫功能,从而能够改善心衰所导致的全身炎症反应状态,进而减少心血管事件发生。冠心病患者标准治疗包括他汀类药物,他汀类药物通过降低胆固醇改善冠脉内斑块病灶炎症反应延缓粥样硬化进展以及防止冠脉事件发生。本研究资料显示,对于心衰患者,维持血浆胆固醇在适当水平对患者短期预后具有保护作用。今后需开展随机对照研究,探讨冠心病相关心衰患者最适血浆胆固醇水平,从而能够为临床实践提供科学依据。综上所述,本前瞻性研究结果表明,适度血浆总胆固醇水平对心衰患者短期预后具有心血管保护作用,其机制可能与胆固醇能够提供能量和营养支持,从而能够改善炎症状态有关。

#### 参考文献:

- [1] Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction [J]. Heart, 2007, 93(2):155-158.
- [2] Sanderson JE, Fraser AG. Systolic dysfunction in heart

- failure with a normal ejection fraction: Echo-Doppler measurements [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006, 49(3): 196-206.
- [3] Milan A, Abram S, Veglio F. Aldosterone inhibition in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JAMA*, 2013, 310(2): 204-205.
- [4] The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1750-1757.
- [5] Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al. Sex differences in in-hospital mortality in acute decompensated heart failure with reduced and preserved ejection fraction [J]. *Am Heart J*, 2012, 163(3): 430-437.
- [6] Cleland JG, Taylor J, Freemantle N, et al. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: A report from the PEP-CHF study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(5): 487-494.
- [7] De Luca L, Fonarow GC, Adams KF Jr, et al. Acute heart failure syndromes: Clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy [J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12(2): 97-104.
- [8] Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, et al. Curriculum in cardiology: Integrated diagnosis and management of diastolic heart failure [J]. *Am Heart J*, 2007, 153(2): 189-200.
- [9] Einhorn PT, Davis BR, Wright JT Jr, et al. ALLHAT: Still providing correct answers after 7 years [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2010, 25(4): 355-365.
- [10] McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: Results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(2): 128-134.
- [11] Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, et al. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(3): 373-377.
- [12] Solomon SD, Verma A, Desai A, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction [J]. *Hypertension*, 2010, 55(2): 241-248.
- [13] Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, et al. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure [J]. *Am Heart J*, 2006, 151(4): 845-850.
- [14] Cai A, Li X, Zhong Q, et al. Associations of high HDL cholesterol level with all-cause mortality in patients with heart failure complicating coronary heart disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e3974.
- [15] Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) augsburg cohort study, 1984 to 1992 [J]. *Circulation*, 1999, 99(2): 237-242.
- [16] Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(11): 845-854.
- [17] Kapoor JR, Heidenreich PA. Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(10): 806-811.
- [18] Alagiakrishnan K, Banach M, Jones LG, et al. Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults [J]. *Ann Med*, 2013, 45(1): 37-50.

(编辑 孙慧兰)