慢性心力衰竭住院患者贫血患病率的临床分析

林茂欢[1]，林国垣[1,2]，刘品明[1*]，黄至斌[3]，王景峰[1]
(1.中山大学附属孙逸仙纪念医院心内科，广东 广州 510120；2.马泷日间医院，澳门特别行政区 999078；3. 中山大学第一附属医院心内科，广东 广州 510080)

摘 要：【目的】探讨慢性心衰(CHF)住院患者贫血患病率及其临床意义。【方法】回顾性分析中山大学孙逸仙纪念医院 10 年来符合入选条件的住院 CHF 患者相关资料，了解贫血(Hb < 120 g/L)的患病率，比较贫血与非贫血患者的临床、生化特征及住院期间病死率，多因素 Logistic 分析贫血的危险因素。【结果】共纳入 666 例患者，平均年龄 65(S = 14)岁，平均 Hb 128(S = 20)g/L。贫血患病率为 32.58%。与非贫血患者相比，贫血的 CHF 患者多见于女性、年龄大、体质量低、合并高血压、基础病为冠心病，下肢水肿、肺水肿和胸腔积液更常见，eGFR、血浆白蛋白(ALB)低于非贫血组，而 SCr、BUN、平均 LVEF 高于非贫血组，同时贫血组住院时间延长。贫血组住院期间病死率明显高于非贫血组(9.7% vs 5.3%，P = 0.037)。多因素 Logistic 分析显示女性(OR = 2.87，P < 0.001)、年龄增加(每 5 岁，OR=1.09，P = 0.02)、NYHA 分级升高(OR = 1.27，P = 0.029)以及 SCr 升高(每 10 μmol/L，OR = 1.08，P < 0.001)是贫血的独立危险因素。【结论】CHF 患者贫血的患病率较高，尤其在女性、高龄、心衰程度重以及肾功能下降患者，贫血增加 CHF 住院期间病死率。

关键词：心力衰竭；慢性；贫血；患病率；危险因素
中图分类号：R541.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-3554(2012)05-0668-05

Prevalence and Clinical Implication of Anemia in Hospitalized for Chronic Heart Failure

LIN Mao-huan[1], LAM Kuok-wun[1,2], LIU Pin-ming[1*], HUANG Zhi-bin[3], WANG Jing-feng[1]
(1. Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 2. Malo Clinic-Day Hospital, Macau SAR 999078, China; 3. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the prevalence and clinical implication of anemia in patients hospitalized for chronic heart failure.【Methods】 Retrospectively analyzed the clinical data of CHF patients hospitalized in Sun Yat-sen Memorial Hospital, calculated the prevalence of anemia (defined as Hb less than 120 g/L), compared the difference between anemia group and no anemia group, including the clinical and chemical feature and mortality, and defined the independent risk factors of anemia by binary logistic regression.【Results】 A total of 666 patients were investigated, with mean age 65 (S = 14) years and mean Hb 128 (S = 20) g/L. The prevalence of anemia was 32.58%. Compared with no anemia group, the anemia group involved more female, elderly, low body weight, and more coronary heart disease and HBP, ankle edema, pulmonary edema and pleura effusion were more common, eGRF and plasma albumin were lower but serum creatinine, blood urea nitrogen and LVEF were higher, and the hospital duration was longer. The in-hospital mortality was increased in anemia group (9.7% vs 5.3%, P = 0.037). Binary logistic regression showed that female sex (OR = 2.87, P < 0.001), advanced age (for every 5 years, OR = 1.09, P = 0.02), high NYHA grade (OR = 1.27, P = 0.029) and elevated SCr (for every 10 μmol/L, OR = 1.08, P < 0.001) were the independent risk factors of anemia.【Conclusions】 Anemia was a relatively common finding in hospitalized CHF patients, especially in female, elderly, severe CHF and impaired renal function, and might indicate adverse clinical outcome.

Key words: heart failure; chronic; anemia; prevalence; risk factors
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2012,33(5):668-672;692]

收稿日期：2012-00-00
作者简介：林茂欢，硕士，医师，研究方向：心血管疾病，E-mail：maohuan_lin@163.com；*通信作者：刘品明，主任医师，E-mail：liupm@mail.sysu.edu.cn

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF) 是由于任何心脏的结构或功能障碍使心室充盈或射血功能受损的一种综合征, 是各种心脏病的严重阶段, 其发病率高,5 年存活率与恶性肿瘤相仿。由于人口老龄化和高血压、冠心病等多种心血管疾病的流行,CHF 的发病率和死亡率呈持续增长趋势,正在成为 21 世纪最重要的心血管疾病。贫血在 CHF 患者中常见,国外多个大型临床试验的回顾性分析显示:其患病率在 4% ~ 61%之间[1-5],由于各个研究采用的贫血定义和研究人群的不同, 贫血的患病率相差较大。但是, 对于贫血是否是 CHF 患者不良预后指标方面尚有争议。部分研究提示,贫血与活动耐量下降、6 min 步行距离缩短以及较低的峰值耗氧量相关,同时贫血是 CHF 患者再住院率和死亡率增加的一项独立危险因素[2-4],在 IN-CHF 试验[6]中,伴有贫血的 CHF 患者 1 年内全因死亡率为 25.9%, 明显高于非贫血患者 13.2%(P < 0.0001), 其他诸多研究也得出类似结论。但另有学者的研究则显示,Hb 并不是影响 CHF 患者预后的独立危险因素[7-8]。尽管目前国外关于贫血合并 CHF 的流行病学、发病机制及临床影响的资料逐渐增多,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尚未开展。本研究回顾性分析了中山大学孙逸仙纪念医院 (三甲教学医院) 近 10 年住院 CHF 患者的病历资料, 评估 CHF 患者贫血的患病率,了解贫血对 CHF 的影响,以期能指导临床实践。

1　材料与方法

1.1　研究对象

纳入对象为 1998 年 1 月至 2007 年 12 月在中山大学附属孙逸仙纪念医院心血管内科住院,经综合病因、症状、体征及客观检查后诊断 CHF 的患者,且 LVEF < 55%,共 666 例。排除标准:①临床资料不齐备;②慢性肾功能不全失代偿期、已行血液或腹膜透析;③恶性肿瘤、化疗、放疗及器官移植;④明确的失血性贫血;⑤近 1 个月内有严重感染;⑥近 3 个月内接受外科手术。

1.2　研究方法

收集入选患者以下资料:①一般资料:姓名、性别、年龄、住院天数、既往病史、基础心脏病(高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病、其它基础心脏病)、NYHA 心功能分级、住院是否死亡;②体征:心率、血压、体质量、颈静脉怒张、心界扩大、S3 奔马律、下肢水肿;③辅助检查结果:胸片、肺水肿、胸积液、心影增大;心脏彩超、LVEF;④血液检查:红细胞计数、Hb、Na^+、Cl^-、Ca^{2+}、BUN、Cr、血浆白蛋白(ALB)。血常规、血生化检验指标及超声心动图检查均取入院后最早有效检查结果。对于多次住院的患者,只收集其符合条件的最近 1 次住院资料。将 Hb < 120 g/L 定义为贫血。将入选患者根据是否贫血分为贫血组和非贫血组。采用简化的 MDRD 研究方程计算 eGFR。

1.3　统计分析

应用 SPSS11.0 软件包进行统计分析。计量资料服从正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数比较采用 t 检验;计数资料用发生率或患病率表示,用 χ^2 检验分析。采用单因素 Logistic 回归分析筛选 CHF 患者贫血的危险因素,P < 0.05 的自变量进入多因素 Logistic 回归分析。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　一般情况

共纳入 666 例 CHF 患者,男性占 64.4%,女性占 35.6%,平均年龄 65(S = 14)岁,平均 Hb127.7(S = 20.3)g/L,NYHA 心功能分级以Ⅱ-Ⅲ级为主, Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ级患者分别占 7.5%、34.1%、39.2%和 19.2%。CHF 病因主要是冠心病,冠心病、高血压性心脏病、心脏瓣膜病及其他心脏病所致 CHF 的比例依次为 62%、14.9%、16.4%和 27.9%(表 1)。

2.2　贫血的患病率及临床、生化特征分析

贫血患者 217 例,其中男性占 49.8%、女性占 50.2%,患病率为 32.58%。

与非贫血患者相比,贫血的 CHF 患者多见于女性、年龄大、体质量低、合并高血压,基础病为冠心病, 下肢水肿、胸片上肺水肿和胸腔积液更常见,eGFR、ALB 低于非贫血组,而 SCr、BUN、平均 LVEF 高于非贫血组,同时住院时间延长(表 1)。

2.3　贫血的多因素 Logistic 回归分析

以患者是否贫血为因变量, 以其他各可能相关因素为自变量, 先行单因素 Logistic 分析,P < 0.05 的自变量进入多因素 Logistic 回归分析,结果

表 1 CHF 住院患者贫血与非贫血组的比较

Table 1 Clinical characteristics and comparison between anemia group and no anemia group

	Total (n = 666)	Anemia (n = 217)	No anemia (n = 449)	P value
Female/(%)	237(35.6)	109(50.2)	128(28.5)	< 0.001
Age/years	65(S = 14)	69(S = 14)	63(S = 14)	< 0.001
Hospital stay/days	13(S = 1)	14(S = 1)	13(S = 1)	0.005
Past history				
Hospitalization of HF/n (%)	198(29.7)	67(30.9)	131(29.2)	0.653
HBP/n(%)	361(54.2)	131(60.4)	230(51.2)	0.026
DM/n(%)	120(18.0)	47(21.7)	73(16.3)	0.089
MI/n(%)	202(30.3)	72(33.2)	130(29.0)	0.266
Etiology				
CHD/n (%)	413(62.0)	150(69.1)	263(58.6)	0.009
HHD/n (%)	99(14.9)	37(17.1)	62(13.8)	0.270
VHD/n (%)	109(16.4)	37(17.1)	2(16.0)	0.740
others/n (%)	186(27.9)	43(19.8)	143(31.8)	0.001
NYHA Grade				0.001
Ⅰ/n (%)	50(7.5)	10(4.6)	40(8.9)	
Ⅱ/n (%)	227(34.1)	62(28.6)	165(36.7)	
Ⅲ/n (%)	261(39.2)	92(42.4)	169(37.6)	
Ⅳ/n (%)	128(19.2)	53(24.4)	75(16.7)	
Sign				
HR/min^{-1}	89(S = 21)	86(S = 19)	90(S = 21)	0.016
SBP/mmHg	136(S = 26)	137(S = 27)	135(S = 25)	0.486
DBP/mmHg	82(S = 16)	80(S = 16)	83(S = 16)	0.013
Weight/kg	59(S = 12)	57(S = 11)	61(S = 12)	< 0.001
Jugular vein distention /n (%)	269(40.4)	96(44.2)	173(38.5)	0.178
Cardiac enlargement/n (%)	576(86.5)	193(88.9)	383(85.3)	0.198
S3 gallop/n (%)	12(1.8)	5(2.3)	7(1.6)	0.714
Ankle edema/n(%)	187(28.1)	80(36.9)	107(23.8)	< 0.001
Hematological examination				
RBC count/$10^{12}/L^{-1}$	4.4(0.8)	3.8(0.7)	4.6(0.6)	< 0.001
Hb/(g/L)	127.7(20.3)	105.7(11.9)	138.4(13.8)	<0.001
Hct/%	38.1(6.0)	32.4(4.7)	40.8(4.3)	<0.001
Biochemical analysis				
Na/(mmol/L)	139(4)	139(4)	139(5)	0.936
Cl/(mmol/L)	102(5)	102 (5)	102(5)	0.659
BUN/(mmol/L)	8(4)	8(5)	7(4)	0.026
SCr/(μmol/L)	111(46)	122 (66)	105(31)	<0.001
eGFR/(mL * min^{-1} * 1.73 m^{-2})	64(23)	58(24)	66(22)	<0.001
ALB/(g/L)	39(4)	38(4)	39(4)	<0.001
X-ray				
Pulmonary edema/n (%)	28(4.2)	16(7.4)	12(2.7)	0.005
Pleural effusion/n (%)	112(16.8)	50(23.0)	62(13.8)	0.003
Increased heart shadow/n(%)	524(78.7)	175(80.6)	349(77.7)	0.389
UCG				
LVEF/%	42(S = 10)	44(S = 9)	42(S = 10)	0.018

HBP: high blood pressure; DM: diabetes mellitus; MI: myocardial infarction; CHD: coronary heart disease; HHD: hypertensive heart disease; VHD: valvular heart disease; HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BUN: blood urea nitrogen.

表 2　CHF 患者贫血的多因素 Logistic 回归分析

Table 2　Binary logistic analysis of anemia

Variables	B	S.E.	Wald	*P*	OR	95%CI for OR	
						Lower	Upper
Female	1.05	0.198	28.3	< 0.001	2.87	1.95	4.23
Age (5 years)	0.09	0.016	5.4	0.02	1.09	1.02	1.18
NYHA grade	0.24	0.236	4.8	0.029	1.27	1.03	1.57
SCr(10 μmol/L)	0.08	0.002	15.8	< 0.001	1.08	1.04	1.13
Mass(−5 kg)	0.06	0.0018	2.0	0.157	1.06	0.98	1.14
CHD	0.21	0.21	1.0	0.32	1.23	0.82	1.86

CHD: coronary heart disease

表明女性 (OR = 2.87,95% CI:1.95 ~ 4.23,*P*< 0.001)、年龄增加(OR = 1.09,95%CI:1.02 ~ 1.18, *P* = 0.02)、NYHA 分级升高(OR= 1.27,95%CI:1.03 ~ 1.57,*P* = 0.029) 以及 SCr 升高 (OR = 1.08,95% CI:1.04 ~ 1.13,*P* < 0.001)是贫血的独立危险因素,而冠心病(OR = 1.23,95%CI:0.82 ~ 1.86,*P* = 0.32)和低体质量 (OR = 1.06,95% CI:0.98 ~ 1.14,*P* = 0.157)不是贫血的独立危险因素(表 2)。

2.4　贫血对 CHF 住院病死率的影响

住院期间共死亡 42 例, 其中贫血组死亡 21 例, 病死率 9.7%, 非贫血组死亡 24 例, 病死率 5.3%, 贫血组病死率明显高于非贫血组 (*P* = 0.037,图 1)。

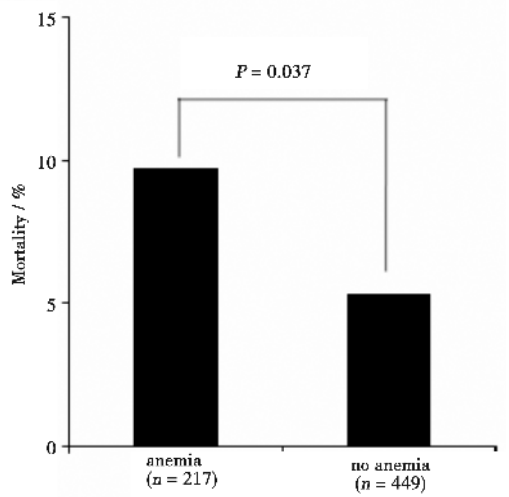

图 1　贫血组和非贫血组住院期间病死率的比较

Fig.1　Comparison of in-hospital mortality between anemia group and no anemia group

3　讨　论

国内外贫血的诊断标准有所不同。我国将贫血定义为成年男性 Hb <120 g/L, 非妊娠女性 Hb < 110 g/L;WHO 制定的诊断标准为成年男性 Hb < 130 g/L, 成年女性 Hb < 120 g/L; 而美国 NKF (National Kidney Foundation)[9]则把贫血的标准定义为:成年男性或绝经后的女性 Hb < 120 g/L,绝经前的女性或青春期前的患者 Hb < 110 g/L。本研究患者平均年龄为 64.9(*S* = 13.9)岁,经综合考虑后将 Hb < 120 g/L 作为贫血的诊断标准。

本研究发现,在 CHF 住院患者中,贫血患病率为 32.58%, 提示贫血是 CHF 患者一个并非少见的合并临床情况,进一步分析发现女性、年龄增加、心衰程度加重以及 Cr 升高是贫血的独立危险因素,同时合并贫血的 CHF 患者住院时间延长,住院死亡风险升高。这都提示在 CHF 的临床诊治过程中,必须重视贫血的影响,尤其是贫血高危患者。

目前对于贫血在 CHF 中的作用,已认识到贫血可能不仅仅是一个标志物,贫血可能与 CHF 存在更深入的病理生理联系。CHF 合并贫血的可能机制包括以下几方面:① CHF 导致神经内分泌系统的激活,使 IL-1、IL-6、TNF-α 等一系列炎症介质、细胞因子的生成增加,部分炎症介质、细胞因子具有抑制骨髓造血功能、抑制 EPO 的生成、诱导 EPO 抵抗、损伤胃肠道导致胃肠道的失血以及抑制储铁向功能铁的转换等不良作用[10-11],从而引起贫血;② 水钠潴留引起稀释性贫血[1];③ CHF 治疗药物的影响。有实验发现血管紧张素Ⅱ通过减少肾血流、提高近端肾小管的重吸收功能增加 EPO 的生成,同时可刺激早期红系祖细胞的增生[12]。血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE I)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)是治疗 CHF 的重要药物, 但二者通过阻断血管紧张素Ⅱ

的生成或拮抗血管紧张素Ⅱ的效应,减少EPO的生成,使贫血发生率增加[13-14];另一方面,N-乙酰基-丝氨酰-天门冬酰-赖氨酰-脯氨酸(AcSDKP)是机体强有力的造血抑制剂,几乎只能通过ACE降解,因此服用ACEI的患者AcSDKP浓度升高,造血受抑制[15]。另外CHF患者常服用阿司匹林,可导致胃肠道出血而发生失血性贫血,这个在存在基础胃肠病以及同时服药激素、NSAIDs、抗凝药的患者更容易出现;④严重心衰至一定程度时可导致肠道低灌注和肠壁水肿,患者胃肠功能减退,肠道吸收不良,使铁和叶酸等造血原料缺乏[16]。高龄、低体质量、女性患者本身易合并营养不良,更易出现贫血;⑤肾功能不全导致EPO生成减少。肾功能不全在CHF患者中很常见,已有研究发现25%~50%的CHF患者出现eGFR< 60 mL/min[17],本研究也发现贫血组基础SCr较非贫血组高。肾功能不全可能是心衰本身引起(心-肾综合征),或心衰基础病因同时导致(如高血压肾损害、肾动脉粥样硬化性狭窄),或本身存在的慢性肾脏病所致。CHF患者的贫血是上述多种因素综合作用的结果。

近期有学者提出心-肾-贫血综合征概念[18],认为CHF通过交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素系统-醛固酮(RASS)等神经内分泌的激活,导致肾脏缺血缺氧、肾功能下降,肾脏的改变导致EPO生成减少,贫血发生率增加,而贫血导致组织缺血缺氧,肾血管收缩,水钠潴留,SNS和RASS更进一步激活,使心、肾功能进一步恶化,三者互相作用、互为因果,形成恶性循环。

本研究基于单中心的回顾性分析,依赖于病例资料记录的全面性及准确性,部分住院的CHF患者,由于入院后缺乏血常规、生化或超声心动图检查结果,未能纳入本研究分析,因此不可避免存在偏倚和局限性;由于资料限制,不能对患者住院死亡原因进一步分析,也不能比较近10年来CHF贫血患病率的变化;另外,由于入选的患者年份较早,基本没有BNP、NT-porBNP方面的数据,因此这些心衰生化标志物与贫血之间的关系有待下一步的分析。

总之,本研究显示,贫血是CHF住院患者一个常见的合并症,尤其是在高龄、女性、心衰程度重以及肾功能下降的患者,CHF合并贫血的患者住院时间延长、住院病死率升高,提示贫血可能是CHF预后不良的一个指标。关于贫血与CHF的深入关系,以及纠正贫血(注射EPO、补充造血原料、输血等)对CHF预后影响尚有待进一步阐明。

参考文献:

[1] Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure [J]. Circulation, 2003, 107(2): 226-229.

[2] 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(4): 955-962.

[3] Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry)[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(2): 223-230.

[4] 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(2): 223-225.

[5] Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, et al. Anemia in Chronic Heart Failure [J]. Congest Heart Fail, 2009, 15(2): 87-92.

[6] Maggioni AP, Opasich C, Anand I, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice [J]. J Card Fail, 2005, 11(2): 91-98.

[7] Kalra PR, Collier T, Cowie MR, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure [J]. Lancet, 2003, 362(9379): 211-212.

[8] Zairis MN, Patsourakos NG, Georgilas AT, et al. Anemia and Early Mortality in Patients with Decompensation of Chronic Heart Failure [J]. Cardiology, 2011, 119(3): 125-130.

[9] National Kidney Foundation, IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000 [J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1 Suppl 1): S182-238.

[10] Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(Suppl 7): 36-40.

[11] Spinarova L, Toman J, Pospisilova J, et al. Humoral response in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 1998, 65(3): 227-232.

(下转第692页 to page 692)