

· 临床论著 ·

慢性心力衰竭患者长期随访研究

朱明军¹ 王永霞¹ 李彬¹ 赵亮亮² 彭广操¹ 郑佳¹
杜廷海¹ 朱初麟¹ 任红杰¹ 程彦玲¹ 于瑞¹

摘要 **目的** 研究慢性心力衰竭 (CHF) 患者的生存率、死亡原因及与预后相关的影响因素等, 为 CHF 提供一定的流行病学参考。**方法** 入选 2009 年 9 月—2010 年 5 月确诊的 295 例 CHF 患者。采用电话咨询、预约来院、到户走访等每年随访 1 次, 应用寿命表、Kaplan-Meier 法分析生存率, 采用 Cox 比例风险模型分析与预后相关的影响因素, 并观察基础用药变化情况。**结果** (1) 患者随访 1~117 个月, 平均 81 个月, 随访期死亡 136 例, 脱落 62 例, 完成随访 97 例; (2) CHF 患者 1、5、9 年的累积生存率分别为 90.4%、65.0%、51.1%, 中位生存时间约为 114 个月; (3) CHF 死亡前三位原因是 CHF 急性加重 (86.02%)、心脏猝死 (5.14%)、急性心肌梗死 (3.67%); (4) 无心梗病史、无合并症、纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 II 级的 CHF 患者远、近期累积生存率均较高, 射血分数 $\geq 35\%$ 的 CHF 患者远期生存率较高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); (5) NYHA 分级 III 级、有合并症、未规范药物治疗、射血分数 $< 35\%$ 、左心室舒张末期内径 > 55 mm、右心房内径 > 41 mm、体重指数 ≤ 24 kg/m²、血清白蛋白 < 40 g/L、血清总胆红素 > 17.1 μ mol/L、尿素氮 > 7.14 mmol/L 与 CHF 患者的死亡风险有关, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); (6) 与随访前比较, β 受体阻滞剂、螺内酯、利尿剂、肾素-血管紧张素系统阻滞剂使用比例增长均超过 10%。**结论** 本研究中 CHF 患者近 10 年生存率较既往研究有所升高, NYHA 分级、合并症数量、规范药物治疗、射血分数、左心室舒张末期内径等是影响 CHF 患者预后的预测因素。

关键词 慢性心力衰竭; 长期随访; 生存率; 中医证型

A Long-Term Follow-Up Study of Patients with Chronic Heart Failure ZHU Ming-jun¹, WANG Yong-xia¹, LI Bin¹, ZHAO Liang-liang², PENG Guang-cao¹, ZHENG Jia¹, DU Ting-hai¹, ZHU Chu-lin¹, REN Hong-jie¹, CHENG Yan-ling¹, and YU Rui¹ 1 Department of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou (450003); 2 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou First People's Hospital, Anhui (234000)

ABSTRACT Objective To study the survival rate, causes of death and prognostic factors in patients with chronic heart failure (CHF), so as to provide some epidemiological reference for CHF. **Methods** Totally 295 patients with CHF diagnosed from September 2009 to May 2010 were selected. The patients were followed up once a year by telephone consultation, medical appointment, household visits, etc. Life table and Kaplan-Meier method were used to analyze the survival rate, and Cox proportional hazards model was used to analyze the prognostic factors, and the changes of basic medication were observed. **Results** (1) The follow-up was 1–117 months, with an average of 81 months. During the follow-up period, 136 died, 62 dropped out and 97 completed the follow-up. (2) The cumulative survival rates of CHF patients at 1, 5, and 9 years were 90.4%, 65.0% and 51.1%, respectively. The median survival time was about 114 months. (3) The top three causes of CHF death were acute exacerbation of CHF (86.02%), sudden cardiac death (5.14%), and acute myocardial infarction (3.67%). (4) The long-term and short-term cumulative survival rates of CHF patients with no history of myocardial infarction, no comorbidities, and New York heart association (NYHA) class II were

基金项目: 国家重点研发计划 (No. 2019YFC1710000, No. 2019YFC1710001); “十一五”国家科技支撑计划中医治疗常见病项目 (No. 2007BA120B075); 河南省创新型科技团队 (No. C20130050); 河南省高校科技创新团队支持计划 (No. 13IRTSTHN012)

作者单位: 1. 河南中医药大学第一附属医院心血管科 (郑州 450000); 2. 宿州市第一人民医院中西医结合科 (安徽 234000)

通讯作者: 朱明军, Tel: 0371-66289006, E-mail: zhumingjun317@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220712.058

higher, and the long-term survival rate of CHF patients with ejection fraction $\geq 35\%$ was higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (5) NYHA class III, comorbidities, without standard drug treatment, ejection fraction $< 35\%$, left ventricular end-diastolic diameter > 55 mm, right atrial diameter > 41 mm, body mass index ≤ 24 kg/m², serum albumin < 40 g/L, serum total bilirubin > 17.1 μ mol/L, blood urea nitrogen > 7.14 mmol/L were associated with the mortality risk of CHF patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (6) Compared with that before the follow-up, the proportion of β -blockers, spironolactone, diuretics, renin-angiotensin system blocker increased by more than 10%. **Conclusions** The survival rate of CHF patients in recent 10 years in this study is higher than that in previous studies. NYHA classification, number of comorbidities, standardized drug treatment, ejection fraction and left ventricular end-diastolic diameter are predictive factors affecting the prognosis of CHF patients.

KEYWORDS chronic heart failure; long-term follow-up; survival rate; Chinese medical syndrome pattern

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是各种心脏疾病的晚期阶段。我国心力衰竭住院病死率约在 2.8%~4.1%^[1, 2], 所有类型的心力衰竭患者 1 年和 5 年的死亡率分别为 20% 和 53%^[3], 严重危害患者健康及生活质量。一项因急性心力衰竭就诊的 5 年随访研究发现, 心力衰竭患者全因死亡率为 55.4%, 心血管疾病死亡率为 49.6%, 中位生存时间为 34 个月^[4]。本研究为参附益心颗粒辨证治疗 CHF 研究^[5] 的后续随访研究, 针对 CHF 患者进行为期近 10 年的随访, 探讨 CHF 患者生存率、死亡原因及与预后相关的影响因素, 旨在为 CHF 患者生存率等流行病学提供一定的参考。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断和分级标准参照中华医学会 2007 年《慢性心力衰竭的诊断和治疗指南》^[6]、Framingham 心力衰竭诊断标准^[7] 及纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级标准^[8] 制定。中医辨证标准参照《今日中医内科》^[9]、《中医内科学》^[10]、高等医药院校教材《中医内科学》(第五版)^[11] 中有关心衰、喘证、水肿病中的证候标准, 同时参照《中华人民共和国行业标准·中医病证分类代码》^[12]、《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[7] 中心力衰竭的辨证标准及既往研究基础^[13], 进行慢性心力衰竭心气 (阳) 虚、心血瘀阻证, 心阳亏虚、痰瘀互阻证辨证标准的制订。(1) 心气 (阳) 虚、心血瘀阻证, 主症: 心悸, 胸闷或胸痛, 乏力, 活动后加重, 肋下痞块; 次症: 神疲, 易出汗, 咳嗽, 面色瘀暗, 口唇紫绀; 舌脉: 舌质淡或边有齿痕, 或紫暗, 或有瘀点、瘀斑, 脉沉细或虚数, 或涩或结代等;(2) 心阳亏虚、痰瘀互阻证, 主症: 心悸, 胸闷或胸痛, 脘腹胀满, 形寒肢冷, 肋下痞块; 次症: 咳嗽, 咯白痰,

尿少、浮肿, 肥胖, 面色瘀暗, 口唇紫绀, 舌脉同前; 具备主症、次症均至少 2 项及以上结合舌脉即可诊断该证型。

2 纳入标准 (1) 符合以上西医诊断标准及中医辨证标准;(2) NYHA 分级 II、III 级;(3) 原发病为冠心病、扩张型心肌病者;(4) 年龄 18~75 岁;(5) 左心室射血分数 (ejection fraction, EF) $\leq 50\%$;(6) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 急性心肌梗死后所致的心力衰竭;(2) 合并心源性休克、严重的室性心律失常、完全性房室传导阻滞、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞、未控制的高血压、明显感染等情况;(3) 合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病;(4) 严重精神病患者。

4 脱落标准 (1) 无法联系到患者;(2) 患者及家属不愿接受随访。

5 一般资料 收集 2009 年 9 月—2010 年 5 月河南中医学院第一附属医院 (160 例)、河南省中医院 (60 例)、河南省中医药研究院 (60 例)、河南省人民医院门诊 (20 例) 确诊为 CHF 患者共 300 例, 其中有 5 例未参加本项随访研究, 对 295 例患者随访至 2019 年 9 月。其中男性 226 例, 女性 69 例, 男女比例为 1:0.29; 年龄 18~75 岁, 平均 61 岁, 其中男性平均 61 岁, 女性平均 62 岁; 病程 1~372 个月, 平均 48 个月; 吸烟患者 169 例, 饮酒患者 135 例; 病因为冠心病 182 例, 扩张型心肌病 113 例; 合并高血压 80 例, 占 27.1%, 合并有糖尿病 76 例, 占 25.8%, 合并脑梗塞 12 例, 占 4.1%, 合并心律失常 7 例, 占 2.4%, 合并其他疾病 19 例, 占 6.4%; NYHA 分级 II 级 159 例, NYHA 分级 III 级 136 例; EF $< 35\%$ 88 例, EF $\geq 35\%$ 207 例; 中医辨证为心气 (阳) 虚、心血瘀阻证者 216 例, 心阳亏虚、痰瘀互阻证者 79 例。本研究通过河南中医学院第一附属医院医学伦理委员

会审查 (No. YFYKTLL2008-03)。

6 方法

6.1 随访方法 对入组的 CHF 患者根据其入组时的时间节点每年进行 1 次随访, 采用电话咨询、预约来院、到户走访等方式, 并填写“慢性心力衰竭随访表”。记录包括年龄、性别、生命体征、身高、体重、中医证候量表、辨证分型、急性加重情况、6 分钟步行试验 (six minutes walk test, 6MWT)、NYHA 分级、合并症、基础用药、死亡、脱落的具体时间及原因等, 以月为单位。

6.2 观察指标及方法

6.2.1 生存率 将生存资料按照时间的长短, 分成若干时段, 根据每个时段的期内死亡人数和校正人数, 计算出每个时段的年死亡概率和年生存概率, 然后根据概率乘法定理, 将各个时段的生存概率相乘得出累积生存率。存活时间 (X): 即生存时间, 指观察入组到终点事件的发生或者到最后一次随访所经历的时间; 期内死亡人数 (D_x): 指随访期内死亡的人数; 期内截尾人数 (W_x): 在这里主要指失访脱落的人数; 期初观察人数 (L_x): 指每一时段进入存活时间前的人数, 计算公式 $L_x = L_{x-1} - W_{x-1} - D_{x-1}$; 校正人数 (N_x): 即是实际观察人数, 减少期内截尾人数的影响, 计算公式 $N_x = L_x - W_x/2$; 年死亡概率 (q_x): 指在 X 时间内死亡的概率, 计算公式 $q_x = D_x/N_x$; 年生存概率 $p_x = 1 - q_x$; 累积生存率 [$S(X > t)$]: 指观察对象经历 X 时间后仍存活的可能性, 因本研究存在删失数据, 采用分时段计算生存率, 计算公式 $S(t_x) = \prod P(t \leq X) = p_1 p_2 \cdots p_x$ [14]。

6.2.2 死亡原因 包括心血管病死亡和其他情况死亡等全因死亡。

6.2.3 与预后相关影响因素的分析 包括与年龄、性别、有无心梗病史、NYHA 分级、EF 值、合并症、中医证型等因素相关的生存分析, 并对上述因素及吸烟、饮酒、原发病、6MWT、药物治疗情况以及相关检验检查指标进行风险性评价。对各因素进行赋值: 年龄 < 60 岁为 1, ≥ 60 岁为 2; 男性为 1, 女性为 2; 有吸烟史为 1, 无为 2; 有饮酒史为 1, 无为 2; 原发病是冠心病为 1, 扩张型心肌病为 2; NYHA 分级 II 级为 1, NYHA 分级 III 级的为 2; 6MWT < 150 m 为 1, 150~425 m 为 2, 426~550 m 为 3; 心气 (阳) 虚、心血瘀阻证为 1, 心阳亏虚、痰瘀互阻证为 2; 无合并症及合并症为 1、2、3 种及以上的分别为 0、1、2、3; 应用血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 或血管紧张

素 II 受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 加 β 受体阻滞剂加螺内酯三种视为规范用药为 1, 未规范治疗为 2; EF $< 35\%$ 为 1, $\geq 35\%$ 为 2; 左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVDD) ≤ 55 mm 为 1, > 55 mm 为 2; 右心房内径 (right atrium, RAS) ≤ 41 mm 为 1, > 41 mm 为 2; 体重指数 (body mass index, BMI) < 24 kg/m² 为 1, > 24 kg/m² 为 2; 血清白蛋白 (serum albumin, ALB) < 40 g/L 为 1, ≥ 40 g/L 为 2; 血清总胆红素 (serum total bilirubin, TBIL) ≤ 17.1 μ mm/L 为 1, > 17.1 μ mm/L 为 2; 尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) ≤ 7.14 mmol/L 为 1, > 7.14 mmol/L 为 2; 低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL) < 3.12 mmol/L 为 1, ≥ 3.12 mmol/L 为 2。

6.2.4 基础用药变化情况 每次随访记录患者的用药情况。

7 统计学方法 运用 SPSS 23.0 软件进行数据整理及统计学分析。满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 差描述, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。分类变量采用频数和百分比进行统计描述, 组间比较采用 χ^2 检验。采用寿命表法分析累积生存率等, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线进行单因素分析, 应用 Log-rank 检验和 Breslow 检验比较远期、近期生存率差异。采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 生存率分析 (表 1, 图 1) 295 例患者中, 随访时间 1~117 个月, 平均时间 81 个月。存活 97 例, 死亡 136 例, 脱落 62 例。脱落病例中, 61 例因电话或住址变更无法进一步取得联系而脱落, 1 例因患者家属拒绝随访而脱落。结果显示: 1、5、9 年的年生存率分别为 90.4%、92.5%、91.2%, 累积生存率分别为 90.4%、65.0%、51.1%, 中位生存时间约为 114 个月。

2 死亡原因分析 (表 2) 136 例 CHF 患者的死亡原因前三位依次是心衰急性加重 117 例 (86.02%)、心脏猝死 7 例 (5.14%)、急性心肌梗死 5 例 (3.67%)。

3 与预后相关影响因素的分析

3.1 与年龄相关的死亡情况分析 (表 3, 图 2) 死亡平均年龄为 67 岁, 其中 50~79 岁死亡人数

表 1 CHF 患者生存资料统计表

序号	随访时间 (月)	存活时间 (年)	期内死亡人数 (例)	期内截尾人数 (例)	期初观察人数 (例)	校正人数	年死亡概率	年生存概率	n 年累积生存率	n 年累积死亡率
1	0~	1	28	9	295	290.5	0.096	0.904	0.904	0.096
2	12~	2	23	5	258	255.5	0.090	0.910	0.823	0.177
3	24~	3	21	4	230	228.0	0.092	0.908	0.747	0.253
4	36~	4	12	4	205	203.0	0.059	0.941	0.703	0.297
5	48~	5	14	4	189	187.0	0.075	0.925	0.650	0.350
6	60~	6	10	9	171	166.5	0.058	0.942	0.612	0.388
7	72~	7	7	0	152	152.0	0.045	0.955	0.584	0.416
8	84~	8	6	0	145	145.0	0.041	0.959	0.560	0.440
9	96~	9	11	27	139	125.5	0.088	0.912	0.511	0.489
10	108~	10	4	—	—	—	—	—	—	—

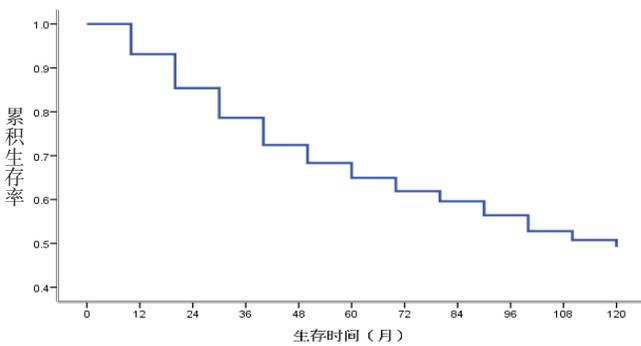


图 1 CHF 患者生存曲线

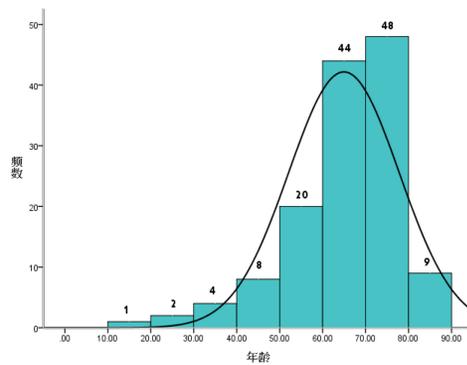


图 2 136 例 CHF 患者死亡年龄分布

表 2 CHF 患者死亡原因

死亡原因	人数 (例)	比例 (%)
心衰急性加重	117	86.02
心脏猝死	7	5.14
急性心肌梗死	5	3.67
胃癌	2	1.47
食道癌	1	0.74
胰腺癌	1	0.74
急性肾功能衰竭	1	0.74
多脏器功能衰竭	1	0.74
意外死亡	1	0.74

表 3 136 例 CHF 患者死亡年龄比例

年龄 (岁)	人数 (例)	比例 (%)	累计比例 (%)
10~19	1	0.7	0.7
20~29	2	1.5	2.2
30~39	4	2.9	5.1
40~49	8	5.9	11.0
50~59	20	14.7	25.7
60~69	44	32.4	58.1
70~79	48	35.3	93.4
≥ 80	9	6.6	100.0

较多, 占总死亡人数的 82.4%。进一步分析男女两组死亡年龄有无差异, 其中男性死亡 103 例, 平均年龄 67 岁, 女性死亡 33 例, 平均年龄 70 岁, 采用 Wilcoxon 符号秩和检验, 结果显示男女患者死亡年龄差异无统计学意义 ($Z=-0.501, P=0.617$)。

3.2 与性别相关的生存率分析 (表 4, 图 3) CHF 患者中, 男性 226 例, 死亡 103 例, 女性 69 例, 死亡 33 例。采用 Log-rank 检验, 结果显示男女两组患者的远期生存率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.05, P=0.823$); 采用 Breslow 检验, 结果显示男女两组患者的近期生存率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.016, P=0.899$)。

表 4 不同性别的 CHF 患者累积生存率情况

生存时间 (月)	总体累积生存率	男性累积生存率	女性累积生存率
12	0.90	0.91	0.88
24	0.82	0.82	0.82
36	0.75	0.74	0.77
48	0.70	0.70	0.72
60	0.65	0.65	0.65
72	0.61	0.61	0.62
84	0.59	0.59	0.57
96	0.56	0.55	0.53
108	0.52	0.53	0.50
均值	71.37	71.13	72.20

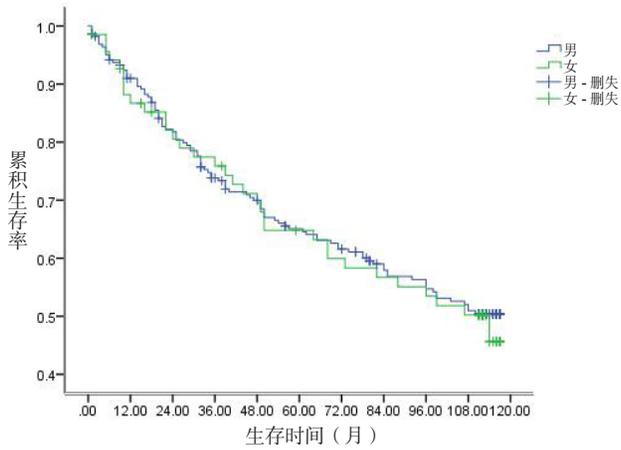


图 3 不同性别的 CHF 患者生存函数曲线

3.3 冠心病中有无心梗病史患者的生存率分析 (表 5, 图 4) 原发病为冠心病的 CHF 患者 182 例, 有心梗病史的 139 例, 死亡 75 例, 无心梗病史的 43 例, 死亡 13 例。采用 *Log-rank* 检验, 结果显示无心梗病史患者的远期生存率明显高于有心梗病史的患者 ($\chi^2=6.271, P=0.012$); 采用 *Breslow* 检验, 结果显示无心梗病史患者的近期生存率明显高于有心梗病史的患者 ($\chi^2=6.417, P=0.011$)。

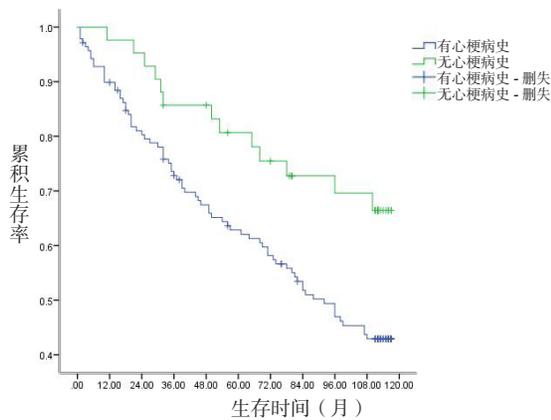


图 4 有无心梗病史患者生存函数曲线

3.4 NYHA 分级 II、III 级患者的生存率分析 (表 6、图 5) CHF 患者中, NYHA 分级 II 级 159 例, 死亡 62 例, NYHA 分级 III 级 136 例, 死亡 74 例。采用 *Log-rank* 检验, 结果显示 NYHA 分级 II 级患者的远期生存率显著高于 NYHA 分级 III 级的患者 ($\chi^2=6.913, P=0.009$); 采用 *Breslow* 检验, 结果显示 NYHA 分级 II 级患者的近期生存率高于 NYHA 分级 III 级的患者 ($\chi^2=6.895, P=0.009$)。

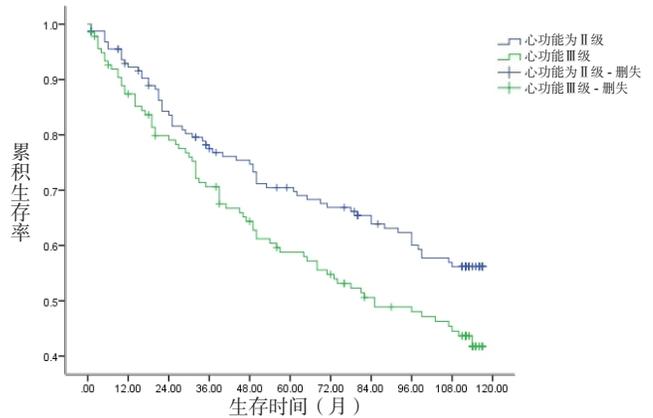


图 5 NYHA 分级 II、III 级患者生存函数曲线

3.5 不同 EF 值患者的生存率分析 (表 7, 图 6) CHF 患者中, EF<35% 88 例, 死亡 49 例, EF ≥ 35% 207 例, 死亡 87 例。采用 *Log-rank* 检验, 结果显示 EF ≥ 35% 患者远期生存率明显高于 EF<35% 的患者 ($\chi^2=4.312, P=0.038$); 采用 *Breslow* 检验, 结果显示 EF ≥ 35% 和 EF<35% 两组患者近期生存率差异无统计学意义 ($\chi^2=3.697, P=0.054$)。

3.6 有无合并症患者的生存率分析 (图 7) CHF 患者中, 有合并症者 157 例, 占比 53.2%, 其中合并高血压 80 例, 2 型糖尿病 76 例, 脑梗塞 12 例,

表 5 有无心梗病史患者生存情况

生存时间 (月)	有心梗病史				无心梗病史			
	期初观察数 (例)	期内死亡数 (例)	年生存概率	累积生存率	期初观察数 (例)	期内死亡数 (例)	年生存概率	累积生存率
12	139	14	0.90	0.90	43	1	0.98	0.98
24	124	12	0.90	0.81	41	1	0.98	0.96
36	109	10	0.91	0.74	40	4	0.90	0.86
48	98	8	0.92	0.68	35	0	1.00	0.86
60	88	6	0.93	0.63	35	2	0.94	0.81
72	81	6	0.93	0.59	31	2	0.94	0.76
84	75	6	0.92	0.54	29	1	0.97	0.74
96	66	5	0.91	0.49	23	0	1.00	0.74
108	61	—	0.89	0.44	23	1	0.96	0.71
120	—	1	—	—	—	1	—	—

表 6 NYHA 分级 II、III 级患者生存情况

生存时间 (月)	NYHA 分级 II 级				NYHA 分级 III 级			
	期初观察数 (例)	期内死亡数 (例)	年生存概率	累积生存率	期初观察数 (例)	期内死亡数 (例)	年生存概率	累积生存率
12	159	10	0.94	0.94	136	18	0.87	0.87
24	142	13	0.91	0.86	116	10	0.91	0.79
36	127	9	0.93	0.80	103	12	0.88	0.70
48	114	4	0.96	0.76	91	8	0.91	0.63
60	108	7	0.94	0.72	81	7	0.91	0.58
72	99	5	0.95	0.68	72	5	0.93	0.54
84	94	2	0.98	0.67	67	5	0.93	0.50
96	87	4	0.95	0.63	58	2	0.97	0.48
108	83	7	0.92	0.58	56	4	0.93	0.45
120	—	1	—	—	—	3	—	—

表 7 不同 EF 值患者生存情况

生存时间 (月)	EF<35%				EF≥35%			
	期初观察数 (例)	期内死亡数 (例)	年生存概率	累积生存率	期初观察数 (例)	期内死亡数 (例)	年生存概率	累积生存率
12	88	10	0.89	0.89	207	18	0.91	0.91
24	77	8	0.90	0.80	181	15	0.92	0.84
36	67	5	0.93	0.74	163	13	0.92	0.77
48	62	8	0.87	0.65	146	7	0.95	0.73
60	53	8	0.85	0.55	136	6	0.96	0.70
72	43	3	0.93	0.51	128	7	0.95	0.67
84	40	2	0.95	0.49	121	5	0.96	0.64
96	35	0	1.00	0.49	110	6	0.95	0.61
108	35	3	0.91	0.44	104	8	0.92	0.60
120	—	2	—	—	—	2	—	—

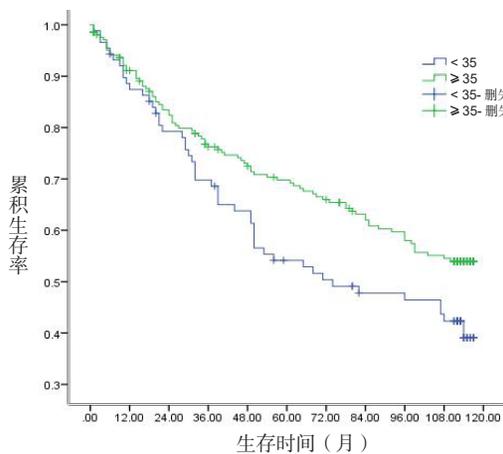


图 6 不同 EF 值患者生存函数曲线

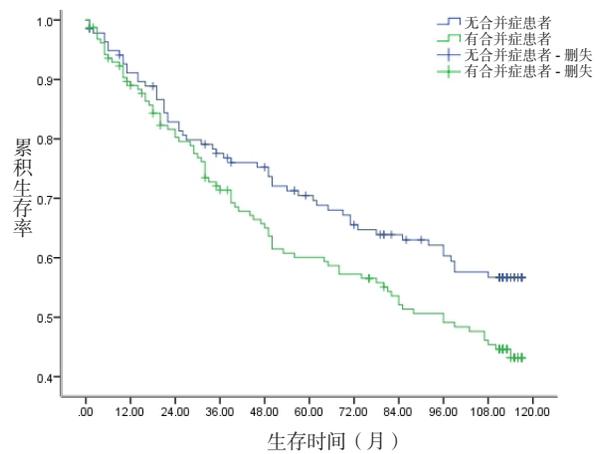


图 7 有无合并症患者生存函数曲线

慢性阻塞性肺病 10 例，心房颤动 3 例，频发室性早搏 3 例，有其他合并症 11 例。采用 *Log-rank* 检验，结果显示无合并症患者的远期生存率明显高于有合并症的患者 ($\chi^2=3.918, P=0.048$)；采用 *Breslow* 检验，结果显示无合并症患者的近期生存率明显高于有合并症的患者 ($\chi^2=3.153, P=0.0376$)。

3.7 两种中医证型患者的生存率分析 (表 8,

图 8) CHF 患者中，心气(阳)虚、心血瘀阻证 216 例，死亡 106 例，心阳亏虚、痰瘀互阻证 79 例，死亡 30 例。采用 *Log-rank* 检验，结果显示不同证型两组患者的远期生存率差异无统计学意义 ($\chi^2=2.210, P=0.137$)；采用 *Breslow* 检验，结果显示不同证型两组患者的近期生存率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.980, P=0.159$)。

表 8 两种中医证型患者生存情况

生存时间 (月)	心气(阳)虚、心血瘀阻证				心阳亏虚、痰瘀互阻证			
	期初观察数(例)	期内死亡数(例)	年生存概率	累积生存率	期初观察数(例)	期内死亡数(例)	年生存概率	累积生存率
12	216	20	0.91	0.91	79	8	0.90	0.90
24	190	23	0.88	0.80	67	0	1.00	0.90
36	163	14	0.91	0.73	66	7	0.90	0.80
48	156	8	0.95	0.69	58	4	0.93	0.74
60	147	12	0.92	0.63	51	2	0.96	0.71
72	131	7	0.95	0.60	49	3	0.94	0.67
84	124	6	0.95	0.57	46	1	0.98	0.66
96	113	6	0.95	0.54	41	0	1.00	0.66
108	107	7	0.93	0.51	41	4	0.90	0.59
120	—	3	—	—	—	1	—	—

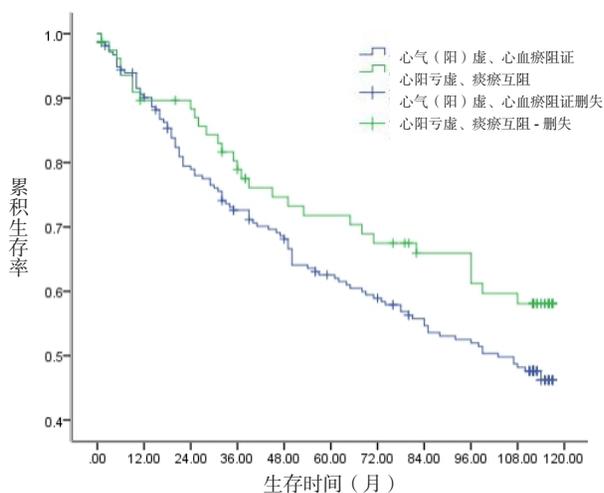


图 8 两种中医证型患者生存函数曲线

3.8 预后相关因素的风险性评价(表 9) 采用 Cox 比例风险模型统计分析, 结果显示: NYHA 分级 III 级、有合并症、未规范药物治疗、EF 值 < 35%、LVDD > 55 mm、RAS > 41 mm、BMI < 24 kg/m²、ALB < 40 g/L、TBIL > 17.1 μmol/L、BUN > 7.14 mmol/L 与 CHF 患者死亡风险有关, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 其中有合并症、未规范药物治疗、RAS 及 BUN 升高对死亡风险的预测更有意义。

4 基础用药变化分析(表 10) 对完成随访的 97 例 CHF 患者进行基础用药分析, 基础用药以 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、利尿剂、螺内酯为主。与入组时比较, β 受体阻滞剂增长了 17.6%, ACEI/ARB 增长了 10.3%, 利尿剂增长了 10.3%, 螺内酯增长了 10.3%, 硝酸酯类、地高辛、曲美他嗪、钙通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCB) 比例分别下降了 9.3%、12.3%、3.1%、7.3%。

表 9 Cox 比例风险模型分析各因素对预后的影响

影响因素	P 值	风险比 (HR)	95%CI
年龄	0.919	0.980	0.667~1.440
性别	0.772	1.060	0.713~1.576
吸烟	0.295	0.835	0.596~1.170
饮酒	0.668	0.929	0.661~1.304
原发病	0.774	1.053	0.740~1.497
NYHA 分级	0.024	1.476	1.053~2.068
6MWT	0.746	0.914	0.531~1.573
中医证型	0.111	0.719	0.479~1.078
合并症数量	0.007	1.331	1.080~1.640
规范药物治疗情况	0.001	1.808	1.283~2.546
EF	0.040	0.692	0.488~0.983
LVDD	0.019	1.684	1.091~2.600
RAS	0.000	2.091	1.399~3.124
BMI	0.021	0.671	0.478~0.942
ALB	0.015	0.501	0.287~0.874
TBIL	0.040	1.651	1.177~2.314
BUN	0.003	1.670	1.185~2.353
LDL	0.499	1.131	0.791~1.618

注: NYHA 分级为纽约心脏病协会心功能分级; 6MWT 为 6 分钟步行试验; EF 为射血分数; LVDD 为左心室舒张末期内经; RAS 为右心房内经; BMI 为体重指数; ALB 为血清白蛋白; TBIL 为血清总胆红素; BUN 为尿素氮; LDL 为低密度脂蛋白

表 10 CHF 患者基础用药变化 [例 (%)]

项目	入组时	随访 9 年时
β 受体阻滞剂	45 (46.4)	62 (64.0)
ACEI/ARB	36 (37.1)	46 (47.4)
利尿剂	20 (20.6)	30 (30.9)
螺内酯	18 (18.6)	28 (28.9)
硝酸酯类	29 (29.9)	20 (20.6)
地高辛	30 (30.9)	18 (18.6)
曲美他嗪	20 (20.6)	17 (17.5)
CCB	18 (18.6)	11 (11.3)

讨 论

本研究提示 CHF 患者的累积生存率呈逐年下降趋势,这是疾病本身和年龄增加决定的。2019 年一项纳入 150 万心衰患者的 Meta 分析显示:1、5、10 年心衰患者的生存率分别为 86.5%、56.7% 和 34.9%^[15]。本研究中 CHF 患每年的生存率均在 90% 以上,1、5、9 年累积生存率分别为 90.4%、65.0% 和 51.1%。虽然累积生存率的计算考虑了删失数据的影响,并不能完全等同生存率,但也大体反映本研究生存率相比上述研究增高,这可能与心衰治疗手段进步、患者本身对疾病的重视及规范药物治疗有关,也与入组病例排除了心功能Ⅳ级、有超过半数的病例为射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)和病因较局限(仅为冠心病、扩心病)有关。

本研究结果显示:CHF 患者死亡的主要原因为心衰急性加重、心脏猝死、急性心肌梗死,占比接近 95%,提示心血管疾病死亡是 CHF 患者的主要死因。中华医学会心血管病学分会数据显示,CHF 主要死亡原因依次为泵衰竭(59%)、心律失常(13%)和猝死(13%)^[16]。耿山山^[17]对某县 2005—2014 年住院 CHF 患者死亡原因统计发现,心衰死亡原因依次为:泵衰竭(46.8%)、呼吸循环衰竭(24.6%)、心律失常(14.0%)、猝死(11.0%)等。上述研究同本结果相似,提示减少心衰急性加重、预防猝死的发生是提高 CHF 患者生存率的有效手段。

有一项研究表明心梗后平均随访 7.6 年,36% 的患者出现了心力衰竭^[18]。心梗后心肌细胞坏死,心室重构发生,左心室收缩功能降低,因此心梗后心衰死亡风险也将升高。另一项回顾性研究显示,冠心病与扩心病所致心衰的死亡风险高,预后差^[19]。这与本文有心梗病史的 CHF 患者远、近期死亡风险较高的研究结果一致。杨洁等^[20]分析 97 例 CHF 患者入组 1 年后心功能分级与预后关系时发现,NYHA 分级Ⅲ~Ⅳ级的 CHF 患者再次发生心力衰竭和冠状动脉事件,以及发生恶性心律失常和心血管死亡风险明显高于Ⅱ级患者,本研究也得出 NYHA 分级Ⅱ级的 CHF 患者远、近期生存率较高的一致结论。两项研究显示^[21, 22],EF 值是影响患者预后发生终点事件的独立危险因素,EF 值越大,患者的预后越好。这些研究均与本文 EF \geq 35% 的 CHF 远期生存率较高的结果一致。陈小青^[23]研究发现,阳气亏虚证死亡率最高,其次为痰浊壅肺证和心肺气虚

证。徐峥等^[24]收集并随访了 191 例 CHF 患者,分析出五大类证候特点与远期预后的关系,结果提示阳虚证者预后较差。贺泽龙^[25]发现气虚血瘀证者 5 年生存率最高,阳虚水泛证者最低。本研究两证型间未显示出差异,反而心阳亏虚、痰瘀互阻证 2~9 年的累积生存率较心气(阳)虚、心血瘀阻证有升高趋势。出现该结果的原因不排除与心阳亏虚、痰瘀互阻证病例数较少有关,随着样本量增加,结果或可能发生改变。

Cox 比例风险模型分析各因素对预后的影响,结果显示:心功能、EF 值下降,合并症数量多,药物治疗不规范,LVDD、RAS 增大,BMI、ALB 降低,TBIL、BUN 升高,预示着随访期间有较高的死亡发生率。部分指标如 RAS、ALB、TBIL 等作为心衰的预后评估鲜有报道,是否能成为 CHF 新的预测因素,有待进一步的研究证实。另有一些本研究未涉及的指标如脑钠肽、N 端 B 型利钠肽前体、可溶性 ST2、半乳糖凝集素 3 等指标也是今后需要特别关注的^[26]。

2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告^[2]显示,中国住院心力衰竭患者利尿剂使用率变化不明显,醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂及肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻滞剂使用率呈上升趋势,但因应用血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)使得 ACEI/ARB 的使用率降低,地高辛应用呈下降趋势。这与本研究 β 受体阻滞剂、RAS 阻滞剂、螺内酯使用比例升高,地高辛等使用比例下降的结果基本一致。利尿剂比例的升高提示随着病程的增加,本研究中 CHF 患者的液体潴留是在逐渐加重的。本研究的 RAS 阻滞剂仍以 ACEI/ARB 为主,在 2017—2019 年间随访中仅有个别使用 ARNI 的,可能与其上市时间较短,使用普及率低有关。

本研究通过连续随访,观察到有关累积生存率、死亡原因和一些预后的相关预测因素,为流行病学提供了一定的参考,但同时也存在样本量较少、纳入心衰类型较局限、缺乏其他地域研究病例及存在一定失访等不足,因此研究结果有待进一步评价。今后研究应从两方面入手:一是注重顶层设计,开展前瞻性、大样本、多中心的随访研究;二是在研究实施阶段,通过义诊、免费体检、健康教育等方式,尽可能增加患者的随访依从性,减少失访发生,为今后 CHF 的流行病学特征提供更加权威的证据。

利益冲突: 本研究不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China Heart Failure (China-HF) Registry[J]. J Card Fail, 2017, 23 (12): 868–875.
- [2] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36 (3): 221–238.
- [3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42 (36): 3599–3726.
- [4] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37 (6): 553–578.
- [5] 朱明军, 王永霞, 李彬, 等. 参附益心颗粒辨证联合西药治疗慢性心力衰竭的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. 中医杂志, 2019, 60 (21): 1843–1848.
- [6] 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. 慢性心力衰竭的诊断和治疗指南 (2007) [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (12): 1076–1095.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77–85.
- [8] Zipes DP, Libby P, Bonow RO, 等. Braunwald 心脏病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 71.
- [9] 王永炎主编. 今日中医内科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 523–548.
- [10] 王永炎主编, 鲁兆麟. 中医内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 171–187.
- [11] 张伯臾主编. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 65–71.
- [12] 国家中医药管理局. 中华人民共和国行业标准·中医病证分类代码 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1995: 383–384.
- [13] 朱明军. 中医药治疗慢性心力衰竭的临床体会 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (12): 1066–1067.
- [14] 史周华, 张雪飞主编. 中医药统计学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009: 207–208.
- [15] Jones NR, Roalfe AK, Adokil, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21 (11): 1306–1325.
- [16] 程康安, 吴宁. 中国部分地区 1980、1990、2000 年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查 [J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30 (8): 450–454.
- [17] 耿山山. 某县农村慢性心力衰竭及危险因素的流行病学调查 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (42): 303–304.
- [18] Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time?[J]. Am J Epidemiol, 2003, 157 (12): 1101–1107.
- [19] 张恒亮, 张培, 姚亚丽, 等. 不同病因所致心力衰竭的预后分析 [J]. 心脏杂志, 2013, 25 (6): 668–672.
- [20] 杨洁, 张霄娜. 慢性心力衰竭患者血清炎症因子水平与心功能分级及肾功能损害程度的相关性分析 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16 (7): 919–922.
- [21] 陈彩锋. 慢性心衰患者预后并发心脏事件的危险因素分析 [J]. 中国老年保健医学, 2020, 18 (2): 75–77.
- [22] 王静静. 心力衰竭出院患者的预后状况及相关影响因素 [J]. 河南医学研究, 2020, 29 (11): 1983–1985.
- [23] 陈小青. 心力衰竭不同中医证型与心衰类型、心功能分级、近期临床预后的相关性研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [24] 徐峥, 张并璇, 宋庆桥, 等. 真实世界下不同中医证候要素慢性心力衰竭患者远期预后的比较分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38 (9): 635–639.
- [25] 贺泽龙, 郭振球. 充血性心力衰竭中医证候的临床回顾性调查研究 [J]. 湖南中医学院学报, 2003, 239 (5): 33–35.
- [26] 王华, 梁延春. 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.

(收稿: 2021-07-22 在线: 2022-09-21)

责任编辑: 白霞