

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.024

相位角水平与射血分数降低的心力衰竭患者预后的相关性研究

陈 辉¹, 余宏斌^{2△}

1. 重庆市开州区大德镇卫生院, 重庆 405400; 2. 重庆市开州区人民医院心内科, 重庆 405400

摘要:目的 分析射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者生物电阻抗指标相位角与预后的相关性。方法 连续纳入重庆市开州区人民医院心内科住院治疗的 HFrEF 患者 98 例, 收集相关临床资料, 并随访 1 年。随访终点为心血管疾病相关的死亡和因心力衰竭加重导致的再入院。通过受试者工作特征(ROC)曲线选取相位角判断预后的最佳截断值, 采用 Cox 比例风险回归模型探讨相位角对 HFrEF 终点事件的预测能力并绘制患者预后的生存曲线。结果 相位角判断 HFrEF 患者预后的最佳截断值为 4.2°(灵敏度为 0.78, 特异度为 0.81, 曲线下面积为 0.76, $P < 0.05$)。与相位角 $\geq 4.2^\circ$ 的患者相比, 相位角 $< 4.2^\circ$ 的 HFrEF 患者随访 1 年的死亡和再入院风险增加 2.41 倍(风险比: 2.41, 95%CI: 1.85~3.18, $P < 0.05$)。结论 较低水平的相位角与 HFrEF 患者的再入院率和心血管相关的病死率显著相关, 常规监测该类患者的相位角水平有助于判断其预后。

关键词:心力衰竭; 相位角; 射血分数

中图法分类号: R541.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)22-3317-04

Correlation between phase angle and prognosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction

CHEN Hui¹, YU Hongbin^{2△}

1. Dade Township Health Center of Kaizhou District, Chongqing 405400, China;

2. Department of Cardiology, Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between the bioelectricity impedance index phase angle and prognosis in the patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** A total of continuous 98 inpatients with HFrEF in kaizhou District People's Hospital were included. The related clinical data were collected and 1-year follow up was conducted. The follow up endpoint was the cardiovascular disease related death and re-hospitalization due to aggravation of heart failure. The phase angle was selected by the receiver operation characteristic (ROC) curve for judging the best cut-off value of prognosis. The multivariate Cox proportional risk regression model was adopted to investigate the predictive ability of the phase angle to the endpoint events and draw the survival curve of patient's prognosis. **Results** The best cut-off value of phase angle for judging the prognosis in HFrEF patients was 4.2° (the sensitivity 0.78, specificity 0.81, area under the curve 0.76, $P < 0.05$). Compared with the patients with phase angle $\geq 4.2^\circ$, the risk of death and re-hospitalization during 1-year follow up in the patients with phase angle $< 4.2^\circ$ was increased by 2.41 folds (hazard ratio: 2.41, 95%CI: 1.85-3.18, $P < 0.05$). **Conclusion** The lower level phase angle is closely correlated with the re-hospitalization and cardiovascular disease related fatality rate in the patients with HFrEF. The routine monitoring the phase angle level in this kind of patients is conducive to judge their prognosis.

Key words: heart failure; phase angle; ejection fraction

射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)是世界范围内严重危害人们身体健康的心血管疾病之一^[1]。过去数十年来,我国 HFrEF 的诊断和治疗取得了重大进展,但总体而言,患者预后仍然较差^[2]。积极寻找能准确预测 HFrEF 预后的临床指标一直是临床医生研究的重点内容之一^[3]。近年来,生物电阻抗被证明与多种慢性疾病的预后具有显著相关性^[4-5],相位角是生物电阻抗的重要指标之一。国外有少量研究显示,相位角水平与心力衰竭患者的预后具有较好的相关性^[6-7],但在我国人群中较少见相关报道。本研究拟

在中国人群中探讨相位角水平对 HFrEF 患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8 月至 2018 年 1 月于重庆市开州区人民医院心内科就诊的 HFrEF 患者共 98 例。纳入标准:根据我国《心力衰竭诊治指南》,符合 HFrEF 诊断标准的成人患者。排除标准:(1)严重肝功能不全(转氨酶高于正常值 5 倍);(2)严重肾功能不良[肾小球滤过率估算值(eGFR) < 30 mL/(min · 1.73 m²)];感染、恶性肿瘤及其他能显著

影响患者预后的各系统疾病；(3)存在认知障碍等无法配合研究的情况。HF_rEF 的诊断由两名中级及以上职称的心内科医师根据症状、体征、胸部 X 线片、心脏超声、血浆 N 末端钠尿肽前体(NT-proBNP)水平等综合判定,若两人诊断不一致时,需由第 3 名高级职称医师判定。本研究内容经该院伦理审查委员会审查通过,研究开始前所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 患者于入院时完善个人基本信息收集、人体测量学指标检测,并采集肘静脉血完成血液生化指标检测,记录在院治疗期间的主要治疗药物。患者出院前 1 d 完成相位角测量。

1.2.2 超声心动图 患者于入院当日完成超声心动图检查。采用 HP5500 型彩超心动图仪对患者进行检查,以简化的 Simpson 法计算左心室射血分数(LVEF)。

1.2.3 相位角的定义和测量 相位角为测量生物电阻抗时,该向量在电阻和容抗组成的坐标系中与横坐标电阻的夹角。患者经治疗病情好转后,拟于出院前 1 d 完成体成分分析。该分析由 InbodyS20(韩国 Bio-Space 公司)体成分分析仪完成。检查时距离患者上次进餐至少 2 h,检查前患者应排空大小便并安静平卧至少 15 min 以使体液重新分布。检查者按照说明书进行操作(电流 800 mA,频率 50 Hz),将探查电极

分别置于患者双侧拇指、中指以及双侧脚踝后数分钟即可获得测量结果。

1.2.4 随访和终点事件 所有患者均采用心力衰竭标准化治疗。出院后每 3 个月随访 1 次,共随访 1 年,最终纳入 98 例,失访 24 例,失访率为 19.6%。随访通过门诊复诊和电话回访进行。终点事件定义为心血管疾病相关的死亡或由于心力衰竭加重导致的再入院。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 和 Medcalc15.0 统计软件对数据进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析相位角判断预后的最佳截断值;采用 Log-rank 检验进行 Kaplan-Meier 曲线的组间差异比较;采用 Cox 比例风险回归模型分析相位角水平与 HF_rEF 患者不良预后的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较 依照有无终点事件发生,将纳入患者分为事件组(40 例)和非事件组(58 例)。两组患者收缩压、美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级、eGFR、NT-proBNP、LVEF 以及相位角水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 纳入患者的一般资料比较

项目	非事件组患者($n=58$)	事件组患者($n=40$)	所有患者($n=98$)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.72 ± 10.21	71.92 ± 10.92	70.03 ± 10.45	0.05
男[$n(\%)$]	34(58.6)	22(55.0)	56(56.7)	0.58
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	124.73 ± 11.21	119.63 ± 11.89	122.64 ± 11.47	0.03
NYHA 心功能分级[$n(\%)$]				<0.01
Ⅱ级	11(19.0)	6(15.0)	17(17.3)	
Ⅲ级	31(53.4)	21(52.5)	52(53.1)	
Ⅳ级	16(27.6)	13(32.5)	29(29.6)	
eGFR[$M(P_{25} \sim P_{75})$, mL/(min · 1.73 m ²)]	75.80(47.20~92.10)	68.34(45.87~103.27)	67.82(45.60~85.40)	0.04
hs-TNT[$M(P_{25} \sim P_{75})$, μg/L]	0.07(0.00~0.17)	0.09(0.00~0.19)	0.08(0.01~0.17)	0.12
NT-proBNP[$M(P_{25} \sim P_{75})$, pg/mL]	3 294(805~5 712)	4 712(784~8 942)	4 129(1 098~7 965)	<0.01
β受体阻滞剂[$n(\%)$]	43(74.1)	30(75.0)	73(74.5)	0.42
ACEI/ARB[$n(\%)$]	42(72.4)	28(70.0)	70(71.4)	0.65
利尿剂[$n(\%)$]	54(93.1)	38(95.0)	92(93.9)	0.69
螺内酯[$n(\%)$]	38(65.5)	27(67.5)	65(66.3)	0.73
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	36.41 ± 7.04	35.72 ± 6.83	36.12 ± 6.94	<0.01
相位角($\bar{x} \pm s$, °)	5.8 ± 1.8	4.5 ± 1.1	5.0 ± 1.4	<0.01

注:hs-TNT 为高敏肌钙蛋白 T;ACEI/ARB 为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂;*P* 为非事件组患者和事件组患者比较

2.2 ROC 曲线分析 相位角判断 HF_rEF 患者 1 年内终点事件的 ROC 曲线见图 1。该曲线中相位角的最佳截断值为 4.2°,该截断值判断本研究中 HF_rEF 患者 1 年内再入院和心血管疾病相关死亡的灵敏度为 0.78,特异度为 0.81,对应的曲线下面积为 0.76 ($P < 0.05$)。

2.3 Kaplan-Meier 曲线 根据相位角截断值将患者分为两组,即 <4.2°组和 ≥4.2°组,绘制并比较两组患

者随访 1 年终点事件的 Kaplan-Meier 曲线。如图 2 所示,相位角 ≥4.2°的 HF_rEF 患者 1 年内累积无事件率显著高于相位角 <4.2°的患者($P < 0.05$)。

2.4 Cox 比例风险回归模型分析 Cox 比例风险回归模型分析显示,校正年龄、收缩压、NYHA 心功能分级、eGFR、NT-proBNP、LVEF 等混杂因素后,相位角每降低 1°,随访 1 年的终点事件风险增加 3.42 倍($HR: 3.42, 95\%CI: 2.21 \sim 5.30, P < 0.05$);与相位

角 $\geq 4.2^\circ$ 的患者相比, 相位角 $< 4.2^\circ$ 的 HFrEF 患者随访 1 年的终点事件风险增加 2.41 倍 ($HR: 2.41, 95\% CI: 1.85 \sim 3.18, P < 0.05$)。见表 2。

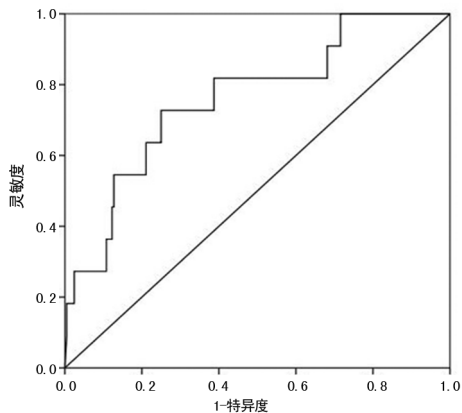


图 1 相位角判断 HFrEF 患者随访 1 年内终点事件的 ROC 曲线

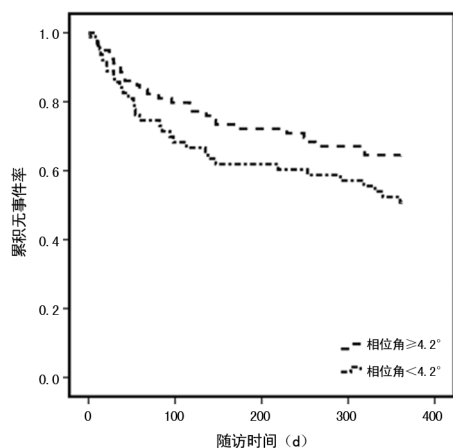


图 2 相位角 $< 4.2^\circ$ 和 $\geq 4.2^\circ$ 的 HFrEF 患者随访 1 年的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 Cox 比例风险模型分析

项目	HR(95%CI) ^a	P	HR(95%CI) ^b	P
相位角(每降低 1°)	3.25(2.18~4.83)	0.00	3.42(2.21~5.30)	0.00
相位角 $< 4.2^\circ$	2.09(1.69~2.54)	0.00	2.41(1.85~3.18)	0.00

注: ^a 为未校正混杂因素; ^b 为校正年龄、收缩压、NYHA 心功能分级、eGFR、NT-proBNP 和 LVEF; HR 为风险比

3 讨论

本研究在 HFrEF 患者中探讨了相位角这一生物电阻抗的重要指标在判断该类患者预后方面的价值, 研究显示相位角较小时, HFrEF 患者 1 年内再入院率和病死率显著升高, 说明了相位角对 HFrEF 患者预后具有较高的预测价值。

心力衰竭患者病情加重与循环血量显著增加相关, 在临床实践中医生多使用体质量监测患者的体质量负荷, 以指导包括利尿剂在内的心力衰竭药物的治疗策略^[8]。但体质量除了受有效循环血量影响外, 还受到组织间液和细胞内液等其他因素的影响, 因此体质量有时并不能准确反映心力衰竭患者的循环血量。近年来, 基于生物电阻抗技术发展而来的体成分分析

因其其在分析人体脂肪、肌肉和体液含量上无创、迅速、准确的优点, 逐渐受到重视。国外已经有学者尝试将生物电阻抗技术测定人体成分这一方法用于指导心力衰竭的治疗和预后判断, 显示出良好的应用前景^[9-11]。

相位角是生物电阻抗技术中一项重要的指标^[12]。国外已经有研究显示, 相位角与包括恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病在内的多种疾病的预后具有显著的相关性^[4, 13-14]。在心力衰竭预后的判断上, 国外学者也进行了初步探讨。ALVES 等^[6]报道在急性心力衰竭患者中, 相位角 $< 4.8^\circ$ 的患者在 2 年内的病死率显著升高。本研究虽然针对的是 HFrEF 患者, 但研究结果与之类似。此外, ALVES 等^[6]通过动态监测相位角还发现, 相位角的测定值与急性心力衰竭患者的症状以及脑钠肽(BNP)水平变化具有较好的一致性, 显示出相位角这一指标用于指导心力衰竭患者治疗和预后判断的潜在价值^[7]。SANTARELLI 等^[9]的研究指出, 与 BNP 相比, 相位角中的两个重要变量电阻和容抗对急性心力衰竭患者 90 d 内的心血管疾病相关的病死率预测价值更高, 二者与 BNP 联用也可进一步提高预测的准确性。在外科领域, VISSER 等^[15]研究发现, 相位角 $< 5.4^\circ$ 与接受冠脉搭桥手术患者的营养不良风险以及不良事件发生率升高显著相关。但总体而言, 目前已经报道的相位角水平和心力衰竭患者预后的相关性研究还比较少, 尚缺乏大样本的队列研究报告。本研究发现, 相位角判断 HFrEF 患者预后的最佳截断值为 4.2° (灵敏度为 0.78, 特异度为 0.81, 曲线下面积为 0.76, $P < 0.05$)。与相位角 $\geq 4.2^\circ$ 的患者相比, 相位角 $< 4.2^\circ$ 的 HFrEF 患者随访 1 年的死亡和再入院风险增加 2.41 倍 ($95\% CI: 1.85 \sim 3.18, P < 0.05$)。这提示较低水平的相位角与 HFrEF 患者的再入院率和心血管相关的病死率显著相关。

需要指出的是, 相位角预测心力衰竭患者预后的潜在机制目前尚不明确。正如前文所述, 相位角除了与患者体内的水分含量有关外, 还与生物体细胞膜的完整性和细胞功能状态有显著相关性。相位角减小常常预示着细胞凋亡增加以及细胞外基质的减少^[12]。因此, 笔者推测相位角反映的可能是患者整体的生理功能, 但这一推论尚缺乏足够的实验依据支撑。相位角预测心力衰竭患者预后的深层机制仍有待进一步探讨。

由于研究者水平以及经费的限制, 本研究存在以下不足: (1) 本研究为单中心研究, 样本量较小, 研究结论的普遍性受限; (2) 影响心力衰竭患者预后的因素众多, 受客观研究条件的限制, 本研究进行的 Cox 比例风险回归模型仅校正了有限的混杂因素, 这可能给研究结果带来不可预知的偏倚。

参考文献

[1] COOK C, COLE G, ASARIA P, et al. The annual global economic burden of heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3):368-376.

[2] ZHAO Y, YAN H, YANG R, et al. Status of cardiovascular health among adults in a rural area of Northwest China; results from a cross-sectional study[J]. *Medicine*, 2016, 95(28):e4245-e4249.

[3] MUKHERJI A, ANSARI U, BORGGREFE M, et al. Clinically relevant biomarkers in acute heart failure; an update[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(6):482-490.

[4] LEE S Y, LEE Y J, YANG J H, et al. The association between phase angle of bioelectrical impedance analysis and survival time in advanced cancer patients; preliminary study[J]. *Korean J Fam Med*, 2014, 35(5):251-256.

[5] DASILVA T K, BERBIGIER M C, RUBIN B A, et al. Phase angle as a prognostic marker in patients with critical illness[J]. *Nutr Clin Pract*, 2015, 30(2):261-265.

[6] ALVES F D, SOUZA G C, CLAUSELL N, et al. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(6):1530-1534.

[7] ALVES F D, SOUZA G C, ALITI G B, et al. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure[J]. *Nutrition*, 2015, 31(1):84-89.

[8] 中华医学会心血管病学分会. 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(2):98-122.

[9] SANTARELLI S, RUSSO V, LALLE I, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP)

plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(4):445-451.

[10] SANTARELLI S, RUSSO V, LALLE I, et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure; BIVA prognostic value in acute heart failure[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(4):339-347.

[11] THOMAS E, GUPTA P P, FONAROW G C, et al. Bioelectrical impedance analysis of body composition and survival in patients with heart failure[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(1):129-135.

[12] CENICCOLA G D, CASTRO M G, PIOVACARI S M, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages[J]. *Nutrition*, 2019, 62(1):25-31.

[13] MADDOCKS M, KON S S, JONES S E, et al. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(6):1245-1250.

[14] LEE Y, KWON O, SHIN C S, et al. Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients[J]. *Clin Nutr Res*, 2015, 4(1):32-40.

[15] VISSER M, VAN VENROOIJ L M, WANDERS D C, et al. The bioelectrical impedance phase angle as an indicator of undernutrition and adverse clinical outcome in cardiac surgical patients[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(6):981-986.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-05-02)

(上接第 3316 页)

综上所述,hs-CRP、IL-6、TNF- α 可作为反映 DKA 继发感染的监测指标,且与 DKA 的进展有相关性。加强对 hs-CRP、IL-6、TNF- α 的动态监测,有利于提升 DKA 继发感染的诊治水平,具有较高的推广价值。

参考文献

[1] 张春林,刘刚,童强,等. 糖尿病酮症酸中毒住院患者的预后因素分析[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(16):1659-1663.

[2] PEETERS E, VAN IJPEREN W J, ROBERTSON L, et al. Analysis of the safety and efficacy of diabetic ketoacidosis management in a Community General Hospital, 2001-2010; a descriptive study[J]. *Scot Med J*, 2015, 60(3):121-125.

[3] TAKEUCHI M, KAWAMURA T, SATO I, et al. Population-based incidence of diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes; medical claims data analysis in Japan[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*, 2017, 27(7):526-529.

[4] 段慧,刘丽丽. 2 型糖尿病酮症或酮症酸中毒患者临床特

点分析[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(5):170-171.

[5] 袁菁. 脂联素、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病患者视网膜病变的关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(17):177-178.

[6] DESAI D, MEHTA D, MATHIAS P, et al. Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the U. S. over the past decade; a nationwide analysis[J]. *Diabetes Care*, 2018:DC171379.

[7] 王丽琼. 高敏 C 反应蛋白与细胞因子检测对 2 型糖尿病酮症酸中毒患者感染关系的探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(1):114-115.

[8] 陈卫香,郭莉婷,郑运江. 糖尿病酮症酸中毒患者血清中性粒细胞因子水平增高的临床意义[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(34):51-52.

[9] 王旭东. 重视糖尿病酮症酸中毒并发症[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(1):1-3.

[10] 杜爱国. 血浆降钙素原对糖尿病酮症酸中毒患者发生感染的预测效果分析[J]. *实用医技杂志*, 2018, 25(2):179-180.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-05-21)