

肺动脉高压对扩张型心肌病预后的影响

刘超¹ 曲杰¹ 王明娟² 徐倩² 范彦芳² 周晓慧² 单伟超¹

(1. 承德医学院附属医院, 河北 承德 067000; 2. 承德医学院, 河北 承德 067000)

【摘要】目的 探讨肺动脉高压对扩张型心肌病患者的预后影响。**方法** 连续入选 2016 年 1 月—2018 年 12 月在本院住院的扩张型心肌病患者。肺动脉高压定义为最大三尖瓣反流速度 >3.0 m/s。随访患者主要终点包括全因死亡、植入型心脏复律除颤器治疗和因心力衰竭住院。**结果** 共入选 139 例扩张型心肌病患者, 基线平均左室射血分数为 $31\% \pm 5\%$, 其中 43.88% 的患者合并肺动脉高压。中位随访 15 个月(1~33 个月)期间, 33.09% 的患者发生主要心血管不良事件。合并肺动脉高压患者发生主要心血管不良事件风险显著增高(HR 2.202, 95% CI 1.151~4.213, $P<0.01$)。**结论** 在扩张型心肌病患者中, 合并肺动脉高压的预后差。

【关键词】 肺动脉高压; 扩张型心肌病; 随访; 预后

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.023

Effect of Pulmonary Hypertension on Prognosis of Dilated Cardiomyopathy

LIU Chao¹, QU Jie¹, WANG Mingjuan², XU Qian², FAN Yanfang², ZHOU Xiaohui², SHAN Weichao¹

(1. The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China; 2. Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China)

【Abstract】Objective To evaluate the long-term prognostic impact of pulmonary hypertension (PH) on dilated cardiomyopathy (DCM) patients. **Methods** We included all consecutive patients with DCM who had a baseline and follow-up echocardiographic examinations from January 2016 to December 2018. PH was defined as maximal velocity of tricuspid regurgitation (TRVmax) >3.0 m/s. Primary outcome was major adverse cardiovascular events (MACE), including all-cause mortality, appropriate ICD therapy and admission for heart failure. **Results** A total of 139 patients with dilated cardiomyopathy were selected, with an average baseline left ventricular blood score of $(31\% \pm 5\%)$, of which 43.88% combined pulmonary hypertension. During the median follow-up of 15 (1~33) months, 33.09% of the patient suffered from MACE. The risk of MACE in patients with combined PH increased significantly (HR 2.202, 95% CI 1.151~4.213, $P<0.01$). **Conclusion** The long-term outcome was worse in DCM patients with PH.

【Key words】 Pulmonary hypertension; Dilated cardiomyopathy; Follow-up; Outcomes

扩张型心肌病是引起心力衰竭的最重要原因之一, 由于左心室舒张末压增加和肺血管重构等原因会出现肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH)^[1]。心力衰竭患者合并 PH 比较常见, 多为左心疾病相关的 PH, 即 PH 的第二类^[1-3]。既往研究表明 PH 与病死率相关^[4-5], 但国内有关扩张型心肌病合并左心疾病相关 PH 预后特征临床数据仍少见。现通过分析 139 例扩张型心肌病患者临床数据, 探讨心力衰竭患者合并 PH 对预后的影响。

1 资料与研究方法

1.1 研究对象

入选 2016 年 1 月—2018 年 12 月在本院住院的

扩张型心肌病患者。入选标准: 符合 1995 年 WHO 提出的扩张型心肌病诊断标准^[6], 即: (1) 左心室舒张末内径 (LVED) >50 mm (女性) 和 >55 mm (男性); (2) 左室射血分数 (LVEF) $<45\%$; (3) 发病时除外高血压、心脏瓣膜病、先天性心脏病或缺血性心脏病。排除标准: (1) 已知合并恶性肿瘤和器官功能衰竭等其他显著影响生存的非心血管系统疾病; (2) 不同意参加本研究。根据有无 PH, 将入选患者分为 PH 组和无 PH 组。

1.2 超声心动图检查

入选患者接受常规超声心动图检查。在心尖四腔心切面和二腔心切面, 采用 M 型超声测定 LVED 和

左房前后径(LA),采用改良 Simpson's 法测定 LVEF。采用连续脉冲多普勒测定三尖瓣反流速度。PH 定义为最大三尖瓣反流速度(TRV_{max}) ≥ 3.0 m/s^[7]。

1.3 临床随访

随访方式包括电话随访、门诊随访和住院病历查询。患者入选后常规接受临床治疗,每 3 个月进行一次电话随访,每 6 个月进行一次门诊随访。搜集患者一般临床资料、血常规、生化和超声心动图检查结果。随访主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生,包括因心力衰竭住院、植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)适当治疗(包括抗心动过速起搏和电击)和全因死亡。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析,连续变量以均数 \pm 标准差或中位数(四分位区间)表示,两组间比较采用 t 检验或非参数秩和检验,多组间比较采用方差分析。分类变量以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素及多因素 Cox 比例风险模型分析基线参数与患者预后之间的关系。单因素分析时纳入的变量除是否合并 PH 外,还包括一般人口学特征(性别和年龄)、合并疾病(糖尿病、心房颤动和慢性肾

脏病)、就诊时情况[收缩压、舒张压、心率、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和血红蛋白]、治疗情况[是否使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂],超声心动图检查结果(LA、LVED 和 LVEF)以及是否植入 ICD。单因素分析 $P < 0.10$ 的变量以及与扩张型心肌病预后相关的已知因素^[8],包括 LVEF、心率、收缩压和 NT-proBNP 纳入多因素分析。利用 Kaplan-Meier 生存曲线图进行各指标对终点事件的生存分析,并采用 log-rank 检验比较差异。双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 患者基本临床特征

本研究共入选 139 例患者,平均年龄(47 ± 7)岁,95 例(68.34%)为男性,因心力衰竭首次住院患者 57 例(41.00%),16 例(11.51%)合并心房颤动,具体见表 1。基线 LVEF 为($31\% \pm 5\%$),有 PH 患者 61 例(43.88%)。与无 PH 患者相比,合并 PH 的患者入院时心率偏快($P < 0.01$),在合并疾病、血压和心功能方面两组患者无显著差异($P > 0.05$)。

表 1 患者一般临床资料

	PH 组($n=61$)	无 PH 组($n=78$)	χ^2/t	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	47 \pm 6	47 \pm 8	-0.37	0.713
男性[例(%)]	35(57.37)	60(76.92)	6.41	0.014
吸烟[例(%)]	32(52.50)	55(70.51)	4.77	0.029
糖尿病[例(%)]	5(8.20)	7(8.97)	0.03	0.871
慢性肾脏病[例(%)]	13(21.31)	15(19.23)	0.09	0.761
植入 ICD[例(%)]	10(16.39)	20(25.64)	1.73	0.188
Af[例(%)]	9(14.75)	7(8.97)	1.12	0.289
HR(次/min)	99 \pm 12	89 \pm 18	4.04	0.001
SBP(mm Hg)	114 \pm 14	114 \pm 13	-0.05	0.960
DBP(mm Hg)	71 \pm 13	71 \pm 12	-0.01	0.989
首次住院[例(%)]	21(34.43)	36(46.15)	3.68	0.163
心功能分级[例(%)]			1.95	0.111
II 级	8(13.11)	3(3.85)		
III 级	40(65.57)	60(76.92)		
IV 级	13(21.31)	15(19.23)		
药物治疗[例(%)]				
ACEI/ARB	42(68.85)	62(79.49)	2.06	0.152
β 受体阻滞剂	48(78.69)	43(55.13)	8.41	0.004
MR	43(70.49)	69(88.46)	7.06	0.008
NT-proBNP(ng/L)	1 207 \pm 804	1 032 \pm 733	1.35	0.184
HGB(g/L)	137 \pm 15	136 \pm 13	0.26	0.794

续表

	PH 组(<i>n</i> =61)	无 PH 组(<i>n</i> =78)	χ^2/t	<i>P</i> 值
超声心动图结果				
LA (mm)	38±4	40±4	-2.17	0.035
LVED (mm)	65±6	64±6	1.28	0.203
LVEF (%)	31±6	31±5	-0.97	0.332

注: Af: 心房颤动; HR: 入院时心率; SBP: 入院时收缩压; DBP: 入院时舒张压; MR: 醛固酮受体拮抗剂; HGB: 血红蛋白; 1 mm Hg=0.133 3 kPa。

2.2 随访及 MACE 发生率

在中位随访 15 个月(1~33 个月)期间,共有 46 例(33.09%)患者发生 MACE,其中 9 例(6.47%)患者死亡,5 例(3.60%)患者接受 ICD 适当治疗,32 例(23.02%)患者因心力衰竭再住院。无 PH 者 MACE 发生率显著低于有 PH 者(图 1)。

2.3 MACE 发生危险性因素分析

将两组之间有统计学差异的指标进行 Cox 比例风险模型分析总体生存率,单因素分析显示 NT-proBNP、入院时心率、PH、LVED、LVEF 及植入 ICD 可预测 MACE 发生。但多因素分析结果显示,仅 PH 和

LVEF 是 MACE 发生的独立预测因素(表 2)。用 Kaplan-Meier 曲线进行 PH 对全因死亡的生存分析,并采用 log-rank 检验比较生存曲线差异(图 2),分析结果显示合并 PH 生存率明显低于无 PH 者($P<0.01$)。

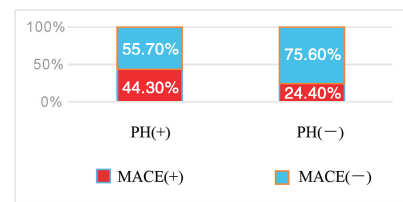


图 1 有无 PH 患者发生 MACE 比较

表 2 采用 Cox 比例风险模型分析生存率

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	<i>P</i> 值	HR(95% CI)	<i>P</i> 值
性别	0.967(0.525~1.782)	0.915		
年龄	1.012(0.974~1.052)	0.540		
糖尿病	1.650(0.699~3.894)	0.248		
心房颤动	1.222(0.517~2.892)	0.647		
慢性肾脏病	0.794(0.370~1.704)	0.553		
ICD	2.745(1.078~6.989)	0.027	1.829(0.603~5.549)	0.287
SBP	0.989(0.969~1.010)	0.313	1.001(0.978~1.025)	0.944
DBP	0.983(0.960~1.007)	0.157		
HR	1.018(0.998~1.018)	0.079	1.011(0.990~1.033)	0.316
NT-proBNP	1.001(1.000~1.001)	<0.001	0.999(0.998~1.001)	0.339
HGB	0.997(0.976~1.019)	0.810		
ACEI/ARB	1.130(0.584~2.186)	0.717		
β 阻滞剂	1.373(0.737~2.556)	0.316		
MR	0.941(0.416~2.129)	0.885		
PH	2.573(1.415~4.677)	0.002	2.202(1.151~4.213)	0.017
LA	1.037(0.962~1.118)	0.344		
LVED	1.098(1.046~1.153)	<0.001	0.991(0.906~1.085)	0.849
LVEF	0.886(0.838~0.937)	<0.001	0.820(0.675~0.995)	0.045

注: HR: 危险比; HR: 入院时心率; SBP: 入院时收缩压; DBP: 入院时舒张压; MR: 醛固酮受体拮抗剂; HGB: 血红蛋白。

3 讨论

心力衰竭患者由于左心室舒张末压增加和肺血管重构等原因会出现 PH^[1]。心力衰竭患者合并 PH 比较常见,其中较为常见的是左心疾病相关的 PH,即 PH 的第二类^[9]。扩张型心肌病是引起心力衰竭、心

律失常和猝死的常见疾病之一^[8]。既往研究发现 LVEF 降低提示扩张型心肌病预后不良^[8]。本研究发现除 LVEF 减低外,如果扩张型心肌病合并 PH,发生 MACE 风险增加 2 倍。因此,PH 在扩张型心肌病患者中具有重要的预测预后价值。

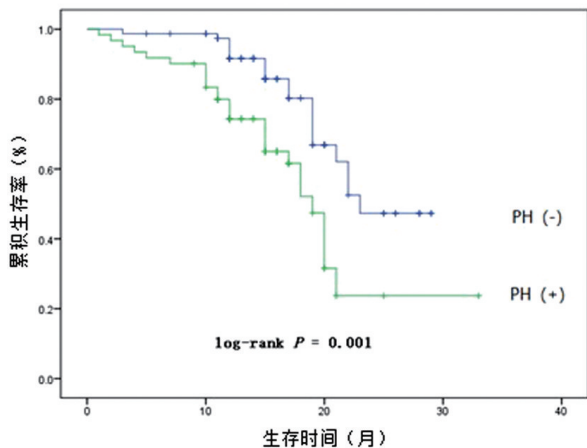


图2 PH对MACE发生的生存分析的Kaplan-Meier曲线图

扩张型心肌病是一种以心室扩大和心肌收缩功能降低为特征的心肌病。既往研究发现贫血、LVEF减低、肾功能不全、慢性低血压和低钠血症等提示慢性心力衰竭预后不良^[10]。但PH对于预后影响的研究在国内尚属少见。

PH是增加患者病死率的重要原因之一,其中PH的第二类即左心疾病相关的PH是非常常见的,占PH总体的65%~80%^[11]。左心疾病相关的PH在左室射血分数降低性心力衰竭患者中也很常见^[12-14]。Aronson等^[15]报道TRVmax>2.5 m/s与扩张型心肌病患者病死率增高相关。此后也有其他一些研究报道相似的结果^[7,16]。但国内有关PH与扩张型心肌病长期预后的关系的研究尚少见。本研究发现PH增加扩张型心肌病患者远期不良事件发生风险。

扩张型心肌病患者合并PH病死率高的病理生理基础可能为:右心室收缩功能特别容易受到右心室后负荷影响,有研究发现病死率增高与右心室功能减低明显相关^[17]。在急性射血分数降低性心力衰竭患者中,由于左房压增高具有一定的可逆性,经治疗之后PH也会有一定程度缓解。国外研究发现心力衰竭患者持续存在PH发生心血管不良事件风险更高^[7]。使用血管扩张剂后左心室前向血流阻力降低,二尖瓣反流减少,心指数增加的同时也会使得肺动脉压有一定程度降低^[18]。因此,PH可作为扩张型心肌病患者预后不良的标志,经治疗后PH得到逆转提示预后相对好。本研究存在一定局限性。扩张型心肌病患者合并PH时虽然多是左心疾病相关的PH,但可能也是其他类型的PH,本研究未进行区分。

本研究意义在于提出了评价扩张型心肌病预后的一个指标,从而为更精确地评价患者预后和选择治疗手段提供理论依据。更重要的是PH经治疗后好转,患者预后相对好,提示应该寻找治疗措施干预PH,但PH是否能成为扩张型心肌病的一个治疗靶点

目前尚不清楚,本研究为寻找扩张型心肌病新的治疗方向提供了理论基础。

参考文献

- [1] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(12):942-954.
- [2] Nakanishi N. 109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine; Educational lecture:6. Pulmonary hypertension; the updated clinical classification and the progress in treatment[J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2012, 101(9):2674-2680.
- [3] 张艺韬, 曾伟杰, 程康林. 左心疾病相关肺动脉高压流行病学[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(4):333-336.
- [4] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force For The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1):67-119.
- [5] Chung K, Strange G, Codde J, et al. Left heart disease and pulmonary hypertension: are we seeing the full picture? [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(3):301-309.
- [6] Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies[J]. *Circulation*, 1996, 93(5):841-842.
- [7] Kwon HJ, Park JH, Park JJ, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction and pulmonary hypertension are significant prognostic factors in heart failure with reduced ejection fraction patients[J]. *J Cardiovasc Imaging*, 2019, 27(4):257-265.
- [8] 王世鹏, 徐俊波, 胡咏梅, 等. 扩张型心肌病研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(2):229-232.
- [9] Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Borlaug BA, et al. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: Part 2: prognosis, noninvasive evaluation, treatment, and future research[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3):584-593.
- [10] 田晶, 张青, 张岩波, 等. 慢性心力衰竭结局评价指标研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(6):931-935.
- [11] Georgiopoulos VV, Kalogeropoulos AP, Borlaug BA, et al. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: Part 1: epidemiology, pathophysiology, and definitions[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2):344-354.
- [12] Merlos P, Núñez J, Sanchis J, et al. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure. Prognostic implications[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(6):562-567.
- [13] Santas E, de la Espriella-Juan R, Mollar A, et al. Echocardiographic pulmonary artery pressure estimation and heart failure rehospitalization burden in patients with acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241:407-410.
- [14] Santas E, Chorro FJ, Minana G, et al. Tricuspid regurgitation and mortality risk across left ventricular systolic function in acute heart failure[J]. *Circ J*, 2015, 79(7):1526-1533.
- [15] Aronson D, Eitan A, Dragu R, et al. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(5):644-650.
- [16] Carballo S, Musso P, Garin N, et al. Prognostic value of the echocardiographic probability of pulmonary hypertension in patients with acute decompensated heart failure[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): pii: E1684.
- [17] Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(1):183-188.
- [18] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(3):200-207.

收稿日期:2019-11-20