

H2FPEF 评分及 N 末端脑钠肽前体对射血分数保留性心力衰竭患者预后评估价值的探讨

周磊 张晓红 汪永生 程鹏 李胜 周跟东 杜政勋

(安徽医科大学第三附属医院 合肥市第一人民医院心内科, 安徽 合肥 230061)

【摘要】目的 探讨 H2FPEF 评分及 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)对射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)患者预后评估的临床价值。**方法** 选取 2018 年 1—12 月于安徽医科大学第三附属医院就诊的 132 例 HFpEF 患者作为研究对象,均予以 H2FPEF 评分和 NT-proBNP 检测。根据 H2FPEF 评分分为高评分组(H2FPEF 评分 ≥ 6 分)和低评分组(H2FPEF 评分 < 6 分),规范治疗后随访 1 年,比较两组主要不良心血管事件(MACE)发生情况。应用单因素和多因素 logistic 回归模型估计 1 年不良事件风险的概率和 95% CI。应用受试者工作特征曲线(ROC)分析 H2FPEF 评分及 NT-proBNP 评估不良预后的临床价值。**结果** H2FPEF 高评分组 MACE 发生率(58.8%) $>$ 低评分组(31.9%), $P < 0.05$;高评分组心力衰竭再住院发生率(45.9%) $>$ 低评分组(25.5%), $P < 0.05$;全因死亡和心血管死亡两者无显著差异, $P > 0.05$ 。多元 logistic 回归分析结果显示:H2FPEF、LgNT-proBNP 为 HFpEF 患者 MACE 发生的独立预测因子(OR 1.383,95% CI 1.186 ~ 1.782, $P = 0.022$; OR 4.006,95% CI 3.217 ~ 5.622, $P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示:H2FPEF 评分预测不良事件曲线下面积为 0.712 $<$ 血浆 NT-proBNP 预测不良事件曲线下面积 0.886。**结论** H2FPEF 评分及 NT-proBNP 均可用于 HFpEF 患者的预后评估,但 H2FPEF 评分的预测能力可能不如 N 末端脑钠肽前体。

【关键词】 心力衰竭;射血分数保留性心力衰竭;N 末端脑钠肽前体

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.025

Prognostic Value of H2FPEF Score and NT-proBNP in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction

ZHOU Lei, ZHANG Xiaohong, WANG Yongsheng, CHENG Peng, LI Sheng, ZHOU Gendong, DU Zhengxun

(Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, The First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, Anhui, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical value of H2FPEF score and NT-proBNP in evaluating the prognosis of heart failure patients with preserved ejection fraction(HFpEF). **Methods** 132 patients with HFpEF were enrolled in The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, from January 2018 to December 2018. The H2FPEF score and NT-proBNP test were conducted. According to the H2FPEF score, we divided the patients into the high score group (H2FPEF ≥ 6) and low score group (H2FPEF < 6). All patients was followed up for 1 year after standard treatment, and the incidence of major adverse cardiovascular events(MACE) was compared between the two groups. The odds ratio and 95% CI were estimated by univariate and multivariate logistic regression models for the risk of one-year adverse event. We use receiver operating characteristic curve(ROC) to compare the predictive value of H2FPEF score and NT-proBNP for poor prognosis. **Results** The incidence of MACE in the high score group(58.8%) was higher than that in the low score group(31.9%), $P < 0.05$. The incidence of heart failure rehospitalization in the high score group(45.9%) was higher than that in the low score group(25.5%), $P < 0.05$. There was no significant difference between all-cause death and cardiovascular death, $P > 0.05$. The multiple logistic regression analysis showed that H2FPEF and LgNT-proBNP were independent predictors of MACE in patients with HFpEF(OR 1.383,95% CI 1.186 ~ 1.782, $P = 0.022$; OR 4.006,95% CI 3.217 ~ 5.62, $P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the H2FPEF predicted adverse event curve(0.712) was smaller than the area under the plasma NT-proBNP predicted adverse event curve(0.886). **Conclusion** The H2FPEF score and NT-proBNP can be used for prognosis evaluation in patients with HFpEF, but the predictive power of the H2FPEF score is not as good as that of NT-proBNP.

【Key words】 Heart failure; Heart failure with preserved ejection fraction; NT-proBNP

射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 又称为舒张性心力衰竭和射血分数正常的心力衰竭, 主要以舒张功能不全为特点^[1]。随着人口老龄化的加剧, HFpEF 发病率逐渐上升, 医疗水平的提高使心脏疾病患者生存期延长, 使得中国心力衰竭 (心衰) 患病率持续升高, 造成巨大的医疗负担^[2-4]。迄今为止, 临床尚缺乏早期诊断和有效评估 HFpEF 患者预后的指标。N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 和脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是诊断和预测心衰最常用的指标, 然而 NT-proBNP 和 BNP 水平受多种因素的影响^[5-6]。

近来国外学者提出了 H2FPEF 评分系统对于 HFpEF 的诊断和筛查具有重要价值^[7]。H2FPEF 评分根据患者的临床特征和超声心动图指标计算得出, 简单易行, 各级医院较易获得。目前国内研究 H2FPEF 评分用于 HFpEF 预后评估的报道较少。因此本研究的主要目的是探讨 H2FPEF 评分和 NT-proBNP 预测 HFpEF 不良预后的能力, 旨在为其临床相关应用提供新证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1—12 月安徽医科大学第三附属医院心内科就诊的 132 例 HFpEF 患者作为研究对象, 其中男性 69 例, 女性 63 例, 平均年龄 (71.98±9.14) 岁。纳入标准: (1) HFpEF 诊断标准参照 2014 版和 2018 版中国心衰诊断和治疗指南^[1]; 主要包括典型的心衰症状和体征, 左心室射血分数 (LVEF) ≥50%, 利钠肽升高并符合以下至少 1 条: a. 左心室肥厚和/或左心房扩大; b. 舒张功能异常。 (2) 经规范化治疗后按医嘱随访, 且临床资料完整。排除标准: (1) 严重肝肾功能不全患者; (2) 严重心脏瓣膜病、先天性心脏病等器质性心脏病患者; (3) 急性心肌梗死、心肌炎、脑血管意

外、恶性肿瘤和重度心衰患者。本临床试验研究完全符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的要求。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集

收集患者性别、年龄、体重指数 (BMI)、高血压、冠心病、糖尿病和心房颤动 (房颤) 等病史资料, 以及患者院外的治疗方案。其中, BMI = 体重/身高² (kg/m²); 高血压定义为多次非同日测量, 收缩压 ≥140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 和/或舒张压 ≥90 mm Hg; 冠心病定义为冠状动脉造影至少有 1 支血管狭窄 ≥50% 或存在典型的心绞痛症状; 糖尿病定义为多次测空腹血糖 ≥7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥11.1 mmol/L; 房颤定义为心电图及动态心电图记录到存在阵发性、持续性或永久性房颤。

1.2.2 实验室检测

所有受检者均在入院 24 h 内抽取肘静脉血, 采用电化学发光免疫法检测血浆样本中 NT-proBNP 浓度, 全自动酶标仪型号为 Roche cobas e411 型, 试剂盒为美国 ROCH 公司生产。同时采集患者次日晨血应用全自动生化分析仪测定受检者血浆总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血肌酐和血尿酸浓度。

1.2.3 超声心动图检查

采用 Philips GE Vivid E9 型彩色多普勒超声心动图仪。在胸骨旁左室长轴切面, 分别于收缩末期测量左心房内径 (LAD), 舒张末期测量左心室舒张末期内径 (LVEDD); LVEF 使用改良的 Simpson 方法测量; 组织多普勒测量二尖瓣 E 波速度 (E) 与二尖瓣舒张早期速度 (e'), 计算 E/e' 值; 通过三尖瓣反流和肺动脉瓣反流的多普勒超声心动图测算肺动脉收缩压。

1.2.4 H2FPEF 评分标准

所有入选患者均予以 H2FPEF 评分, 具体评分标准见表 1。

表 1 H2FPEF 评分表^[7]

	临床变量	数值	分值
H2	体重	BMI>30 kg/m ²	2
	高血压	服用 2 种及以上降压药物	1
F	房颤	阵发性或持续性	3
P	肺动脉高压	多普勒超声心动图提示肺动脉收缩压>35 mm Hg	1
E	年龄	年龄>60 岁	1
F	充盈压	多普勒超声心动图 E/e'>9	1

注: (1) 低评分 (0~1 分); (2) 中等评分 (2~5 分); (3) 高评分 (6~9 分)。亚太地区的人群 BMI 较西方人群偏低, 因此本文根据 WHO 亚洲人群的体型定义的分类, BMI ≥25 kg/m² 被定义为肥胖^[8]。

1.2.5 随访及分组

所有研究对象出院后随访 1 年,随访间隔为 2 个月,随访方式包括门诊和电话随访,随访完成截止时间 2019 年 11 月。主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)的定义:全因死亡、心血管死亡和/或心衰再住院。本研究中以 H2FPEF 评分≥6 分定义为高分组,<6 分定义为低评分组。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计量资料数值用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料采用[$n(\%)$]表示,采取 χ^2 检验。偏态计量资料用中位数(四分位数)[$M(P25, P75)$]表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。

应用单因素和多因素 logistic 回归模型估计 1 年不良事件风险的概率和 95% CI ;将单变量分析中 P 值<0.05的有效变量输入多变量分析。应用受试者特征曲线(ROC)分析观察指标对预后的预测价值。 P <0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料的比较

各组在性别、年龄构成、BMI、冠心病、高血压、糖尿病比例、TC、LDL-C、肌酐及用药情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。高分组 NT-proBNP、尿酸、LAD、肺动脉压力及房颤比例高于低评分组($P<0.05$),见表 2。

表 2 高 H2FPEF 评分组和低评分组基线资料的比较

类别	高分组 ($n=85$)	低评分组 ($n=47$)	统计值 $t/\chi^2/Z$	P 值
年龄(岁)	76.47±9.67	75.11±8.10	0.820	0.414
男/女	45/40	24/23	0.043	0.836
BMI(kg/m ²)	23.95±2.97	23.22±2.59	1.418	0.159
合并症				
高血压[$n(\%)$]	43(50.6)	19(40.4)	1.255	0.263
糖尿病[$n(\%)$]	29(34.1)	12(25.5)	1.042	0.307
冠心病[$n(\%)$]	25(29.4)	15(31.9)	0.090	0.764
房颤[$n(\%)$]	42(49.4)	11(23.4)	8.519	0.004
服药情况				
ACEI/ARB[$n(\%)$]	50(58.8)	33(70.2)	1.682	0.195
β 受体阻滞剂[$n(\%)$]	53(62.4)	35(74.5)	1.999	0.157
CCB类[$n(\%)$]	30(35.3)	13(27.7)	0.803	0.370
利尿剂[$n(\%)$]	63(74.1)	36(76.6)	0.099	0.753
他汀类[$n(\%)$]	55(64.7)	33(70.2)	0.413	0.520
实验室检查				
TC(mmol/L)	3.84±1.18	4.06±0.98	-1.095	0.275
LDL-C(mmol/L)	2.21±0.98	2.30±0.94	-0.527	0.599
尿酸(μ mol/L)	443(324,519)	369(299,488)	-1.982	0.048
肌酐(μ mol/L)	86.06±32.20	84.27±26.70	0.324	0.746
NT-proBNP(pg/mL)	4 198(2 505,7 879)	2 030(1 000,4 508)	3.975	<0.001
超声心动图参数比较				
LVEF(%)	57.54±5.88	58.87±6.27	-1.217	0.226
LAD(mm)	43.86±4.74	40.11±5.65	2.980	0.003
LVEDD(mm)	56.22±3.57	54.91±4.04	1.923	0.057
肺动脉压力(mm Hg)	39.98±12.33	33.53±12.20	2.890	0.005
E/e' 比值	14.09±4.06	13.77±4.08	0.430	0.668

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;CCB:钙通道阻滞剂。

2.2 随访结果分析

高分组随访 1 年 MACE 发生率 58.8%,高于低评分组 31.9%, $P<0.05$;高分组心衰再住院发生率

45.9%,高于低评分组 25.5%, $P<0.05$;全因死亡和心血管死亡两者无显著差异, $P>0.05$,见表 3。

表 3 高分组和低评分组 1 年内心血管不良事件的比较

	高分组 ($n=85$)	低评分组 ($n=47$)	统计值 χ^2	P
MACE	50 (58.8%)	15 (31.9%)	8.768	0.003
全因死亡	7 (8.2%)	2 (4.3%)	0.258	0.611
心血管死亡	4 (4.7%)	1 (2.1%)	0.071	0.790
心衰再住院	39 (45.9%)	12 (25.5%)	5.287	0.021

2.3 主要心血管事件发生率相关因素的回归分析结果

单因素和多因素 logistic 回归模型估计了 1 年不良事件风险的概率和 95% CI 。将单变量分析中 $P <$

0.05 的有效变量输入多变量分析。结果显示 H2FPEF 评分和 LgNT-proBNP 为 HFpEF 患者 MACE 发生的独立危险因素 (OR 1.383, $P=0.022$; $OR=4.006$, $P<0.001$), 见表 4。

表 4 HFpEF 患者 MACE 发生的回归分析

	单变量分析			多变量分析		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
年龄	1.016	0.979 ~ 1.056	0.402			
BMI	1.001	0.888 ~ 1.128	0.988			
房颤	0.274	0.131 ~ 0.572	0.001	1.075	1.270 ~ 4.273	0.918
LgNT-proBNP	4.620	3.150 ~ 5.837	<0.001	4.006	3.217 ~ 5.622	<0.001
LVEF	0.981	0.861 ~ 0.978	0.009	0.999	0.916 ~ 1.090	0.988
LAD	1.143	1.056 ~ 1.236	0.001	1.049	0.931 ~ 1.182	0.431
LVEDD	1.067	0.972 ~ 1.170	0.173			
肺动脉压力	1.014	0.987 ~ 1.042	0.314			
E/e' 比值	1.074	0.985 ~ 1.171	0.107			
H2FPEF 得分	1.548	1.253 ~ 1.913	<0.001	1.383	1.186 ~ 1.782	0.022
尿酸	1.003	1.000 ~ 1.006	0.029	1.001	0.977 ~ 1.005	0.620
肌酐	1.001	0.990 ~ 1.012	0.891			

2.4 H2FPEF 评分及 NT-proBNP 预测不良事件发生的 ROC 曲线分析

H2FPEF 评分预测不良事件曲线下面积为 0.712, 以 5.5 为截点值, 灵敏度 67.7%, 特异度 62.2%, $P=0.025$ 。血浆 NT-proBNP 预测不良事件曲线下面积为 0.886, 截点值为 2 624.5 pg/mL, 灵敏度 87.7%, 特异度 68.7%, $P<0.001$ 。H2FPEF 评分预测不良事件曲线下面积为 0.712 小于血浆 NT-proBNP 预测不良事件曲线下面积 0.886。

3 讨论

HFpEF 是临床上常见的心衰类型, 是一种老年病, 因基础疾病及合并症的不同, HFpEF 表现出异质性, 病理生理机制差异较大。至今有很多关于 HFpEF 的临床和基础方面的研究, 但尚无改善预后和降低死亡率的策略。早期诊断、危险分层并及时治疗对改善预后尤为重要, 而寻找一些客观、准确的无创性指标诊断和评估 HFpEF 患者预后对临床诊治具有显著价值。

H2FPEF 评分系统作为心衰的一种新的评估模式, 由 Borlaug 及其同事提出并用于 HFpEF 患者的诊

断和筛查^[7]。H2FPEF 评分根据简单的临床特征和超声心动图指标(包括肥胖、高血压、房颤、肺动脉压力、年龄及充盈压)计算得出。目前用于 HFpEF 预后的研究的报道少见, 因此本文对比分析了其对 HFpEF 预后的临床价值。本研究中 H2FPEF 高分组 NT-proBNP、尿酸、LAD、肺动脉压力及房颤比例明显高于低评分组, 表明心脏结构和功能的改变影响 HFpEF 患者的预后结局。HFpEF 患者心脏舒张功能障碍, 左心室舒张末压力增加, 导致左心房扩大, 从而导致房颤, 房颤进一步恶化加重心衰, 从而形成恶性循环。该评分系统包括房颤及肺动脉压力, 体现了这一病理生理机制。通过对 1 年随访结果的分析发现, H2FPEF 高分组患者预后不良, 其 MACE 发生率显著高于低评分组。Logistic 回归分析显示, H2FPEF 评分与 HFpEF 患者预后不良风险增加相关 (OR 1.383, 95% CI 1.186 ~ 1.782)。进一步的 ROC 曲线分析显示, 以 5.5 分为截点值, 预测不良预后的灵敏度 67.7%, 特异度 62.2%, 与 Sueta 等^[9] 研究结论相一致。因此, H2FPEF 评分对 HFpEF 患者的预后评估有一定的价值。

既往研究显示 NT-proBNP 对 HFpEF 的诊断、危险分层和预后评估具有重要价值^[10-12]。NT-proBNP 是心室受到牵拉时心肌细胞受到刺激而合成并分泌的一种肽类激素,心室容量扩张和压力增加是其释放增多的重要因素。HFpEF 患者由于左室舒张功能障碍,左心室充盈压升高,而使其分泌增多,并且 NT-proBNP 水平随舒张功能障碍的加重而逐渐升高^[13]。本研究中 H2FPEF 高评分组 NT-proBNP 水平显著高于低评分组,说明高评分患者心脏舒张功能的严重程度较低评分组更重。通过 logistic 回归分析发现,NT-proBNP 与不良事件相关(OR 4.006, 95% CI 3.217 ~ 5.622)。进一步的 ROC 曲线分析显示,以 2 624.5 pg/mL 为截点值,灵敏度 87.7%,特异度 68.7%。因此,NT-proBNP 对于 HFpEF 患者预后评估具有重要价值。本研究中进一步比较了 H2FPEF 评分与 NT-proBNP 预测 HFpEF 患者不良预后的能力,结果显示 H2FPEF 评分预测不良预后曲线下面积为 0.712,低于 NT-proBNP 预测不良事件曲线下面积 0.886。因此,H2FPEF 评分对于 HFpEF 患者的预后评估具有一定的价值,但预测不良预后的能力不如 NT-proBNP。然而,近年来研究显示心衰并不是导致 NT-proBNP 水平升高的唯一原因,高龄、肾功能不全、肥胖、贫血和肺动脉高压等因素均会影响 NT-proBNP 水平^[14-16],因此临床上仍需寻找其他评估心衰的指标和方法。

综上所述,H2FPEF 评分作为一种新型的无创性指标对 HFpEF 预后评估具有一定的价值,但预测能力可能不如 NT-proBNP。当然,本研究是单中心的探索性研究,具有一定的局限性。首先本研究样本量偏少,观察时间短;其次文中的观测终点主要以心衰再住院为主。因此本研究尚无法得出确定性的结论,将来需扩大样本量进一步分组对比分析和长程随访加以验证。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委

- 员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
- [2] 李琳,莫卿,莫婷,等. 老年慢性心力衰竭患者临床特征和药物治疗状况多中心回顾性分析[J]. 中华医学杂志,2018,98(9):673-677.
- [3] 马里兰,杨瑛,陈章荣,等. 中国西南地区心力衰竭发病情况回顾性研究分析[J]. 中国全科医学,2019,22(14):1678-1683.
- [4] 陈宏,周鹏,侯霖,等. 射血分数保留心力衰竭的临床特征及预后因素分析[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(10):1018-1023.
- [5] 罗威,李绍持,徐尚誉,等. NT-ProBNP 评估慢性心力衰竭患者心功能的价值及其影响因素的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(4):469-473.
- [6] 亢扬,富路. 心力衰竭患者血浆 B 型利钠肽/氨基末端利钠肽原水平正常的研究进展[J]. 心血管病学进展,2018,39(4):622-626.
- [7] Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2018, 138(9):861-870.
- [8] WHO-Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. *Lancet*, 2004, 363(9403):157-163.
- [9] Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, et al. H2FPEF Score as a prognostic value in HFpEF patients[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(11):1082-1090.
- [10] Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction[J]. *Heart*, 2019, 115(15):1182-1189.
- [11] Savarese G, Orsini N, Hage C, et al. Utilizing NT-proBNP for eligibility and enrichment in trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(3):246-256.
- [12] 曹娟,金雪娟,周俊,等. N 末端 B 型利钠肽原对射血分数保留的心力衰竭患者全因死亡的预测价值[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11):875-881.
- [13] Islam MN, Chowdhury MS, Paul GK, et al. Association of diastolic dysfunction with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level in heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. *Mymensingh Med J*, 2019, 28(2):333-346.
- [14] Draper J, Webb J, Jackson T, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients <80 to those >80 years of age with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(12):2075-2079.
- [15] Gergei I, Krämer BK, Schramagl H, et al. Renal function, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, propeptide big-endothelin and patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Peptides*, 2019, 111(2):112-117.
- [16] Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(2):372-378.

收稿日期:2019-12-02