

论 著

(临床研究)

Charlson 共病指数与慢性心力衰竭患者预后的相关性研究

陈阳希, 张兴虎, 杨 翔, 张 媛, 贡 歌, 万文辉

【摘要】 目的 探讨 Charlson 共病指数 (CCI) 与慢性心力衰竭 (CHF) 患者预后的相关性。 **方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 12 月东部战区总医院心内科及老年病研究中心因 CHF 住院的 240 例患者临床资料, 计算 CCI, 以 $CCI \leq 2$ 分定义为低共病组, $CCI > 2$ 分定义为高共病组。随访至 2017 年 12 月, 单因素和多因素 Cox 回归分析 CCI 对 CHF 预后的独立预测作用。 **结果** 240 例患者中, 164 例患者有 1 种或 1 种以上的共病, 其中低共病组 171 例、高共病组 69 例。高共病组较低共病组全因病死亡率 [33.85% vs 13.07%, $P < 0.001$]、心源性病死亡率 [15.38% vs 6.54%, $P = 0.035$]、心衰再住院率 [47.69% vs 29.41%, $P = 0.008$] 高。与低共病组患者相比, 高共病组患者 2 年累积生存率低 (log-rank 检验 $\chi^2 = 10.547$, $P < 0.05$), 心源性病死率高 (log-rank 检验 $\chi^2 = 4.972$, $P < 0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归模型分析中, CCI 评分是 CHF 患者全因死亡、心源性死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), HR (95%CI) 分别是 1.301 (1.132~1.494)、1.363 (1.118~1.662)。 **结论** CCI 评分是 CHF 患者预后不良的独立预测因素。

【关键词】 共病指数; 慢性病; 慢性心力衰竭; 预后

【中图分类号】 R541

【文献标志码】 A

【文章编号】 1008-8199(2020)02-0124-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.003

The correlation between Charlson comorbidity index and clinical outcome in patients with chronic heart failure

CHEN Yang-xi, ZHANG Xing-hu, YANG Xiang, ZHANG Yuan, GONG Ge, WAN Wen-hui

(Department of Geriatrics, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the application of Charlson comorbidity index on patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A retrospective cohort study of patients was admitted for chronic heart failure between January 2015 and December 2015 in department of geriatric and cardiology of General Hospital of Eastern Theater Command. Charlson comorbidity index as a tool to evaluate multimorbidity. We analyzed two groups: low ($CCI \leq 2$) and high ($CCI > 2$) comorbidity. Follow up to December 2017, multivariate analyses to evaluate the hazard ratio (HR) between CCI score and prognosis were performed using Cox proportional hazard regression models. **Results** Among 240 patients, 164, 171, and 69 cases had one or more comorbidity, $CCI \leq 2$, and a $CCI > 2$, respectively.

基金项目: 国家自然科学基金 (81701890); 全军保健专项基金资助课题 (13BJZ11, 17BJZ17)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院 (原南京军区南京总医院) 干部病房一科 (陈阳希、张兴虎、杨 翔、张 媛、贡 歌、万文辉)

通信作者: 万文辉, E-mail: wanwhnj@sina.com

High comorbidity group had higher all-cause mortality rate [33.85% vs 13.07%, $P < 0.001$], cardiac-cause mortality [15.38% vs 6.54%, $P = 0.035$] and HF readmission [47.69% vs 29.41%, $P = 0.008$] than the low comorbidity group. Kaplan-Meier survival curve presented that patients with high comorbidities had lower 2 years accumulative survival rate than those with low comorbidities (log-rank test $\chi^2 = 10.547$, $P < 0.05$), and higher cardiac-cause mortality (log-

rank test $\chi^2=4.972, P<0.05$). Cox multivariate analysis identified CCI as an independent risk factor for all-cause mortality and cardiac-cause mortality ($P<0.05$), that showed HR (95%CI) were 1.301 (1.132–1.494); 1.363 (1.118–1.662). **Conclusion** Higher CCI is an independent predictor of poor prognosis of CHF patients.

[Key words] comorbidity index; chronic disease; chronic heart failure; clinical outcome

0 引言

心力衰竭是一种危及生命的复杂临床综合征,是各种心脏疾病的终末阶段,心力衰竭患病率随年龄增加而显著上升。《中国心血管病报告 2018》估测目前我国心力衰竭患者约 450 万人^[1]。慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者常伴有多种慢性疾病共存,研究显示 65 岁以上 CHF 患者中无合并症的仅占 4%,而 55% 患者有 4 种以上疾病共存^[2]。共存病不仅增加临床诊断治疗的复杂性,也影响 CHF 患者生活质量、增加住院费用及不良预后风险^[3-4]。但目前国内外针对 CHF 伴有多病共存研究报道较少,且针对共病评价无统一标准。Charlson 共病指数 (Charlson comorbidity index, CCI) 是以临床结局为导向的共病量表^[6],应用广泛,已被证明对多种疾病患者短期和长期死亡率具有较好的预测作用^[7]。但 CCI 在 CHF 患者中的研究较少,本文通过对 CCI 与 CHF 患者预后的相关性研究,以期为进一步合理进行 CHF 的综合管理及多学科诊治决策提供一定的研究支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月至 12 月东部战区总医院心内科及老年病研究中心连续收治的主要诊断为 CHF 的 240 例患者临床资料,男 141 例 (58.8%),女 99 例 (41.2%),平均年龄 (71.03 ± 13.89) 岁,纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 III ~ IV 级 152 例 (63.33%)。CHF 诊断参照中国心力衰竭诊断和治疗指南^[8]:具备心力衰竭的症状体征;左心室射血分数 (LVEF) 减低或正常;B 型利钠肽 (BNP) >35 pg/mL,氨基 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) >125 pg/mL。排除标准:临床资料不全;24 h 内出院;此次合并急性冠脉综合征入院;接受肾脏替代治疗的终末期肾病患者;接受器官移植的患者;姑息治疗的患者。1 年内重复住院患者取首次记录。入选研究对象并记录患者的一般临床资料,包括

性别、年龄、疾病史、疾病诊断、吸烟史、饮酒史、心功能分级、心脏超声、实验室检查、治疗方案等。

1.2 共病评价 采用 CCI 对患者的共病状态进行量化评价。CCI 评分标准为:心肌梗死 1 分,心力衰竭 1 分,周围血管病 1 分,脑血管病 1 分,痴呆 1 分,慢性肺部疾病 1 分,结缔组织病 1 分,溃疡病 1 分,轻度肝脏疾病 1 分,糖尿病 1 分,有并发症的糖尿病 2 分,偏瘫 2 分,慢性肾病 2 分,重度或严重肝脏疾病 3 分,白血病 2 分,恶性淋巴瘤 2 分,恶性肿瘤未转移 2 分,恶性肿瘤并转移 6 分,获得性免疫缺陷综合征 6 分^[6]。本研究 CCI 不纳入年龄评分。将 CCI 得分 ≤ 2 分定义为低共病组,CCI 得分 >2 分定义为高共病组。因研究对象为 CHF 患者,故心力衰竭不计入 CCI 总分。

1.3 随访 所有患者在初次住院后采用门诊及电话随访至 2017 年 12 月,终点事件包括全因死亡、心源性死亡 (泵衰竭、心源性休克、恶性心律失常、猝死等),并记录住院时间及心衰再入院,死亡为随访终点。失访为删失数据。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料以例数 (构成比) 表示,采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 曲线及 log-rank 检验描述及比较两组间生存率,单因素及多因素分析采用 Cox 模型回归分析法。统计学显著性水平定为双侧检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同共病组患者基线资料比较 164 例 (68.3%) 患者伴有合并症,低共病组 171 例,高共病组 69 例,平均 CCI 评分 (1.91 ± 1.90) 。与低共病组患者比较,高共病组患者年龄大、合并高血压病、糖尿病、慢性肾病、冠心病比例高,CCI 评分高,BNP 值高,血红蛋白低,收缩压高,服用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 类药物

比例低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 CHF 合并不同共病组患者基线资料比较

因素	低共病组($n=171$)	高共病组($n=69$)	χ^2 或 t 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	69.40 \pm 13.96	74.68 \pm 12.03	-2.703	0.007
男性[n (%)]	100(58.48)	41(59.42)	1.383	0.240
吸烟史[n (%)]	56(32.75)	21(30.43)	0.121	0.728
饮酒史[n (%)]	33(31.03)	14(33.87)	0.031	0.861
高血压病[n (%)]	91(53.22)	57(82.61)	16.167	<0.001
糖尿病[n (%)]	22(12.87)	45(65.22)	64.271	<0.001
慢性肾病[n (%)]	18(10.53)	45(65.22)	75.958	<0.001
CCI 评分($\bar{x}\pm s$)	0.88 \pm 0.86	4.42 \pm 1.34	-24.242	<0.001
NYHA \geq Ⅲ级[n (%)]	103(60.23)	49(71.01)	2.152	0.142
BNP(pg/mL)	944.79 \pm 689.75	1761.43 \pm 1280.01	-2.342	0.025
射血分数降低的心力衰竭	99(57.89)	33(47.83)	2.014	0.156
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.21 \pm 6.66	21.83 \pm 2.76	0.626	0.537
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	128.39 \pm 20.81	141.00 \pm 29.26	-2.112	0.038
血钠($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	142.94 \pm 3.91	140 \pm 6.86	1.519	0.133
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	126.82 \pm 19.50	113.83 \pm 27.34	2.497	0.014
冠状动脉疾病[n (%)]	67(39.18)	37(53.62)	4.176	0.041
ACEI/ARB[n (%)]	111(64.91)	33(53.62)	5.980	0.014
β 受体阻滞剂[n (%)]	125(73.10)	47(68.12)	0.601	0.438
地高辛[n (%)]	33(19.30)	12(17.39)	0.451	0.502
住院天数($\bar{x}\pm s$,d)	11.49 \pm 6.85	12.20 \pm 8.01	-0.674	0.501

2.2 CHF 合并不同共病组患者预后比较 失访 22 例(9.2%);完成随访患者及失访者的基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。完成随访的 218 例患者,随访中位时间 29.6 个月,死亡患者 42 例(19.3%)。高共病组较低共病组全因病死率、心源性病死率、心衰再入院率差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。Kaplan-Meier 生存曲线显示,高共

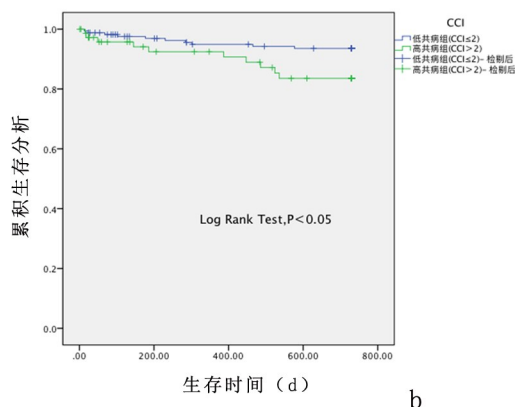
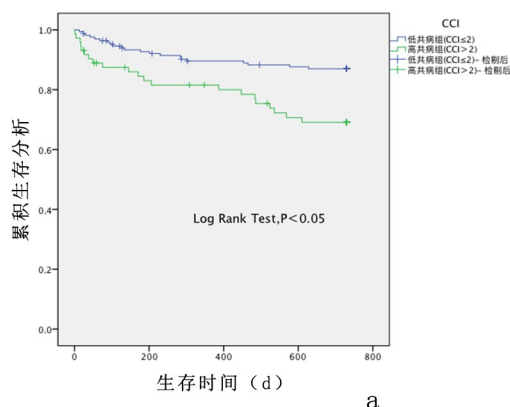
病组较低共病组 2 年累积生存率降低,共病与 CHF 患者 2 年累积生存率显著相关(log-rank 检验 $\chi^2 = 10.547, P<0.05$);高共病组较低共病组心源性病死率高,共病与心源性病死率显著相关(log-rank 检验 $\chi^2 = 4.972, P<0.05$)。见图 1。

表 2 CHF 合并不同共病组患者预后比较[n (%)]

因素	低共病组($n=153$)	高共病组($n=65$)	χ^2 值	P 值
全因死亡	20(13.07)	22(33.85)	12.658	<0.001
心源性死亡	10(6.54)	10(15.38)	4.455	0.035
心衰再次入院	45(29.41)	31(47.69)	7.004	0.008

2.3 影响 CHF 预后的单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析

单因素分析显示,CHF 患者合并高龄、慢性肾病、CCI 评分高、NYHA \geq Ⅲ级、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者的全因病死率高。多因素 Cox 回归模型分析发现,年龄、CCI 评分、NYHA \geq Ⅲ级是 CHF 患者全因死亡的危险因素,HR(95%CI)分别是 1.033(1.003~1.064)、1.301(1.132~1.494)、5.011(1.501~16.726)。单因素分析显示,CHF 患者合并糖尿病、CCI 评分高、NYHA \geq Ⅲ级的心源性病死率高。多因素 Cox 回归模型分析发现,CCI 评分高(连续变量)、NYHA \geq Ⅲ级是 CHF 患者心源性死亡的危险因素,HR(95%CI)分别是 1.363(1.118~1.662)、8.662(1.146~65.443)。CCI 评分不是 CHF 患者出院后心衰再住院的独立影响因素。见表 3。



a: 2 年累积生存率; b: 无心源性死亡

图 1 CHF 合并不同共病组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 CHF 患者预后的单因素和多因素分析结果

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
全因死亡				
年龄	1.051 (1.021~1.082)	0.001	1.033 (1.003~1.064)	0.029
CKD	3.477 (1.440~8.396)	0.006	1.851 (0.884~5.458)	0.249
CCI (连续变量)	1.427 (1.244~1.637)	0.000	1.301 (1.132~1.494)	0.001
CCI>2 分	2.698 (1.473~4.944)	0.001	2.381 (1.274~4.464)	0.007
NYHA≥Ⅲ级	7.424 (2.292~24.055)	0.001	5.011 (1.501~16.726)	0.009
HFrEF	1.976 (1.065~3.663)	0.031	1.502 (0.726~2.957)	0.272
心源性死亡				
糖尿病	3.168 (1.313~7.646)	0.011	3.080 (1.049~6.220)	0.144
CCI (连续变量)	1.444 (1.185~1.761)	0.000	1.363 (1.118~1.662)	0.024
CCI>2 分	2.747 (1.143~6.623)	0.020	1.279 (0.436~2.623)	0.698
NYHA≥Ⅲ级	11.187 (1.497~83.581)	0.001	8.662 (1.146~65.443)	0.045
心衰再住院				
年龄	1.044 (1.023~1.065)	<0.001	1.046 (1.025~1.067)	<0.001
CKD	2.825 (1.397~3.497)	0.001	2.198 (1.389~3.472)	0.001
CCI (连续变量)	1.066 (1.133~1.415)	<0.001	1.096 (0.939~1.278)	0.171
CCI>2 分	1.938 (1.225~3.067)	0.005	0.824 (0.469~1.449)	0.501
NYHA≥Ⅲ级	1.848 (1.100~3.106)	0.020	1.571 (0.931~2.650)	0.092

3 讨 论

本研究人群基于循证医学推荐的 CHF 患者评估及标准治疗,综合分析了 218 例 CHF 患者 CCI 评分和预后的关系,失访率在 10% 以内。结果提示 CHF 合并高共病组较低共病组患者全因病死亡率、心源性病死率、心衰再入院率差异均有统计学意义。CCI 评分是 CHF 患者死亡风险的独立预测因素。

CHF 常伴有多种慢性疾病共存^[9-10],在本研究中 68.3% 患者至少有 1 种共存病。临床试验为了控制混杂因素或效果修饰,常将共病患者排除在外。对共病状态进行合理评估是慢性病管理的重要内容。临床心衰患者是多种危险因素共存的,单因素的判断常不准确、难重复,而心力衰竭患者预后的多因素联合预测模式提供了更可靠的预测方法^[11]。目前得到临床验证的多因素评估模式包括:①西雅图心衰模型(Seattle heart failure model, SHFM)^[12]:使用参数包括疾病状态、治疗及实验室检查数据,用于预测心衰患者 1~3 年生存率;②心力衰竭存活评分(heart failure survival score, HFSS)模型^[13]:较早用于 CHF 门诊患者的多因素预测模型,对心衰病因、静息心率、LVEF、平均血压、QRS 间期≥120 ms、最大耗氧量(PVO₂)、血钠等指标进行实测并赋予系数乘积相加所得;③国家急性失代偿心衰注册登记(the Acute Decompensated Heart Failure National Registry, ADHERE)预测模式^[14]:是针对急性失代

偿心衰住院患者病死率相关因素的分析,根据 3 项独立预测因素(尿素氮、收缩压、血肌酐)将患者进行危险分层。但上述预测模型均具有一定局限性,且仅纳入肾功能指标,而未重视其他共存病对心衰预后的影响。

CCI 是以临床结局为导向的共病量表,共纳入 16 项慢性病并赋予加权值,针对糖尿病、肝脏疾病、恶性肿瘤等进行严重程度分级。其应用方便、耗时短,可转化成量表形式进行临床应用^[7]。我们采用 CCI 作为共病评估工具,平均 CCI 值 1.9,没有纳入 CHF 的 1 分,与心功能不全注册研究(RICA)结果一致^[5]。本研究显示,相较于低共病组患者,高共病组患者年龄大、合并高血压病、糖尿病、慢性肾病、冠心病比例高,BNP 值高,血红蛋白低,收缩压高,服用 ACEI/ARB 类药物比例低。CHF 与共存病相互影响,多种心血管及非心血管性疾病对 CHF 的发生、发展及预后产生了重要影响,CHF 也可诱发或加重多种合并症^[15]。如 CHF 与慢性肾功能不全患者具有类似的共病谱如高血压、糖尿病、冠状动脉疾病,发病机制上都存在神经内分泌调控和炎症因子作用。CHF 患者心输出量减少、中心静脉压增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等可能进一步导致或加重慢性肾功能不全^[16]。而高共病组患者虽然收缩压较低共病组高,但服用 ACEI/ARB 类药物比例低,考虑与患者的疾病状态、肾功能情况、耐受等因素相关。

针对 RICA 数据库中 50 岁以上心力衰竭患者进行研究,分别评估单个共存病和 CCI 与 CHF 患者 1 年内再入院或死亡的相关性,CCI 中的年龄、心肌梗死、外周动脉疾病、痴呆、COPD、CKD、糖尿病是该组患者联合终点事件的相关危险因素。但进行多因素分析后,只有加权后的 CCI 仍为该组患者联合终点事件的独立危险因素^[5]。本研究也证明,在进行患者基线因素差异校正后,CCI 仍然是 CHF 患者全因死亡和心源性死亡的独立预测因素。

本研究尚存在一定的不足:为单中心、回顾性研究;通过电话进行随访,失访率 9.2%,收集临床资料过程中存在潜在偏倚,对部分患者的死因不能准确鉴定;未进行更大样本的多中心临床研究。其次,射血分数降低的心衰、射血分数保留的心衰和射血分数中间值的心衰临床特点、病理生理、治疗与预后不尽相同,我们未进行分类研究,这在今后的研究中可进一步验证。

本研究基于 CCI 共病指数对 CHF 患者共病进行量化评价,对 CHF 患者预后风险进行评估,具有重要的临床应用价值。针对 CHF 患者的临床决策,除了积极改善容量负荷和心功能,建议针对 CHF 患者进行共病状态评估,筛查高风险人群,合理制定个体化治疗策略,是可能改善患者长期预后的重要手段。

【参考文献】

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(7):1226-1233.
- [3] 杨翔,张媛,陈阳希,等.高龄老年患者不合理用药情况调查及影响因素分析[J].医学研究生学报,2018,31(1):39-43.
- [4] Conde-Martel A, Hernández-Meneses M. Prevalence and prognostic meaning of comorbidity in heart failure[J]. Rev Clin Esp, 2016, 216(4):222-228.
- [5] Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Martel M, Pérez-Calvo JI, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry[J]. QJM, 2014, 107(12):989-994.
- [6] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation[J]. J Chronic Dis, 1987, 40(5):373-383.
- [7] 陈阳希,史兆荣,朱小蔚,等.共病状态评估工具的临床应用及研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2017,16(2):147-151.
- [8] 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.
- [9] vanDeursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(1):103-111.
- [10] Tisminetzky M, Gurwitz JH, Fan D, et al. Multimorbidity Burden and Adverse Outcomes in a Community-Based Cohort of Adults with Heart Failure[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(12):2305-2313.
- [11] 李小鹰.心力衰竭患者的生存预测模式[J].中华心血管病杂志,2009,37(6):569-572.
- [12] Shiraiishi Y, Sawano M, Kohno T, et al. Validation of the Seattle Heart Failure Model in Japanese heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2016, 203:87-89.
- [13] Lin EY, Cohen HW, Bhatt AB, et al. Predicting Outcomes Using the Heart Failure Survival Score in Adults with Moderate or Complex Congenital Heart Disease[J]. Congenit Heart Dis, 2015, 10(5):387-395.
- [14] Passantino A, Monitillo F, Iacoviello M, et al. Predicting mortality in patients with acute heart failure: Role of risk scores[J]. World J Cardiol, 2015, 7(12):902-911.
- [15] Conde-MaTel A, Hernandez Meneses M. Prevalencia y significado pronostico de la comorbilidad en la insuficiencia cardiaca[J]. Rev Clin Esp, 2016, 216(4):222-228.
- [16] Kaur P, Saxena N, You AX, et al. Effect of multimorbidity on survival of patients diagnosed with heart failure: a retrospective cohort study in Singapore[J]. BMJ Open, 2018, 8(5):e021291.

(收稿日期:2019-09-19; 修回日期:2019-12-16)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)