

· 临床研究 ·

1 型心肾综合征对急性心肌梗死患者院内死亡的影响

张德强*,李虹伟,马清,王珊,杨华昱,刑云利

(首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科,北京 100050)

【摘要】目的 观察不同严重程度 1 型心肾综合征(CRS1)对急性心肌梗死(AMI)患者院内死亡的影响。**方法** 采用回顾性方法分析北京友谊医院心血管中心数据库中 2 094 例 AMI 患者。收集人口学、生化检查、既往病史及入院治疗情况等临床资料。根据心肾功能将 CRS1 患者分为轻度、中度及重度 3 级。分层考察 CRS1 及其不同严重程度与 AMI 患者院内死亡率之间的关系。Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 比例风险回归评估 CRS1 及其不同严重程度对 AMI 患者院内死亡的影响。采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析。**结果** 随着 CRS1 严重程度的加重,AMI 患者的院内全因死亡率逐渐升高($P<0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析显示:CRS1 组患者的院内累积生存率低于非 CRS1 组($P<0.001$),并且随着 CRS1 严重程度的加重,AMI 患者的院内累积生存率有下降趋势($P<0.001$)。院内发生 CRS1 是 AMI 患者院内死亡的独立危险因素($RR=4.233, 95\%CI\ 2.013\sim8.901; P<0.001$)。**结论** 院内发生 CRS1 将对 AMI 患者的预后产生不良影响。随着 CRS1 严重程度的加重,AMI 患者的院内死亡风险逐渐增加。

【关键词】 心肾综合征,1 型;预后;严重程度

【中图分类号】 R541

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.j.issn.1671-5403.2020.12.207

Effects of cardiorenal syndrome type 1 on in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction

ZHANG De-Qiang*, LI Hong-Wei, MA Qing, WANG Shan, YANG Hua-Yu, XING Yun-Li

(Department of Geriatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】Objective To observe the effects of cardiorenal syndrome type 1(CRS1) of different severity on in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** A retrospective analysis was conducted of 2094 AMI patients in the Cardiovascular Center of Beijing Friendship Hospital Database Bank. The clinical data were collected for analysis, including demography, biochemical examination, previous medical history and treatment after admission. According to the heart and kidney function, patients were classified as mild, moderate and severe. The relationship between different severity of CRS1 and AMI in-hospital mortality was evaluated. Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional hazard regression were used to assess the effects of CRS1 of different severity on AMI in-hospital mortality. Statistical analysis were performed using SPSS statistics 22.0. **Results** The all-cause in-hospital mortality increased in AMI patients as CRS1 aggravated ($P<0.001$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative survival rate in CRS1 group was lower than that in the non-CRS1 group ($P<0.001$) and decreased with the severity of CRS1 ($P<0.001$). CRS1 occurrence was an independent risk factor for in-hospital death in AMI patients ($RR=4.233, 95\%CI\ 2.013\sim8.901; P<0.001$). **Conclusion** The presence of CRS1 adversely affects the prognosis of AMI patients. The risk of in-hospital death increases with the severity of CRS1.

【Key words】 cardiorenal syndrome, type 1; prognosis; severity

Corresponding author: ZHANG De-Qiang, E-mail:zdq2002130555@sina.com

1 型心肾综合征(cardiorenal syndrome type 1, CRS1)系指由急性心功能恶化[如急性心源性休克、失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure,ADHF)等]引起的急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)和(或)功能障碍。对于急性冠脉综合

征患者,住院过程中若在 ADHF 后诱发 AKI(发生 CRS1)将明显增加其住院时间以及院内死亡率^[1],并且其院内死亡风险超过了 ADHF 与 AKI 所导致患者死亡风险的总和^[2]。所以,临床上了解 CRS1 的危险因素、确定 CRS1 的严重程度并探讨其对预

后的影响具有重要意义。我们的既往研究^[3,4]对 CRS1 的危险因素进行了初步的探索,但目前国内外尚缺乏有关 CRS1 严重程度的公认分层方式。本研究以急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者为研究对象,对 CRS1 严重程度的分层方法 (基于血肌酐及 Killip 分级) 及其与预后的关系进行了初步探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究提取首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心数据库中自 2012 年 12 月至 2017 年 2 月期间诊断为 AMI^[5,6] 患者的数据。入选标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 症状出现后 48 h 内接受治疗。共 2 712 例满足入选标准。排除标准: (1) 入院血清肌酐值 ≥ 442 mmol/L (共 9 例); (2) 血液透析患者 (共 22 例); (3) 腹膜透析患者 (共 6 例); (4) 既往肾移植患者 (共 1 例); (5) 系统性疾病和脓毒症可能导致肾功能不全的患者 (共 6 例); (6) 入院数据不完整和无法获得峰值血清肌酐值的患者 (共 574 例)。根据以上排除标准,最后纳入分析 2 094 例。项目实施方案 (V1.0/2017-8-20) 于 2017-10-09 通过首都医科大学附属北京友谊医院医学伦理委员会审查,免除知情同意 (2017-P2-123-01)。

1.2 方法

收集患者人口学、生化检查、既往病史、入院治疗以及院内预后情况等临床资料。心功能采用 Killip 分级, Killip $\geq$ II 级定义为心功能不全。肾功能应用估测肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 进行评估,计算方法为 CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 公式。AKI 采用急性肾损伤网络 (Acute Kidney Injury Network, AKIN) 标准,即血清肌酐值较基线升高 ≥ 0.3 mg/dl 或血清肌酐值较正常升高 ≥ 0.5 倍。基线肌酐值定义为入院时的血清肌酐值。部分患者出院时的血清肌酐值较入院时低,此部分患者的基线值定义为出院时的血清肌酐值。

1.3 CRS1 及其危险程度的确定

CRS1 定义为急性心力衰竭后出现 AKI,具有心力衰竭及 AKI 两种特征,即: Killip $\geq$ II 级合并 AKI^[7]。将 CRS1 的严重程度^[8]分为轻度、中度及重度。(1) 轻度 CRS1 组: Killip = II 级并且 0.3 mg/dl $\leq$ 血浆肌酐值升高 < 0.5 mg/dl; (2) 中度 CRS1 组: Killip = II 级并且血浆肌酐值升高 ≥ 0.5 mg/dl; 或 Killip $>$ II 级并且血浆肌酐值升高 < 0.5 mg/dl;

(3) 重度 CRS1 组: Killip $>$ II 级并且血浆肌酐值升高 ≥ 0.5 mg/dl。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料以例数 (百分率) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。CRS1 不同严重程度对 AMI 患者院内全因死亡的影响采用 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 比例风险回归分析,生存曲线的比较应用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRS1 的严重程度与院内全因死亡率之间的关系

根据 CRS1 及严重程度的定义,各组病例数分别为: 非 CRS1 组 1 917 例 (死亡 32 例)、轻度 CRS1 组 71 例 (死亡 1 例)、中度 CRS1 组 67 例 (死亡 11 例)、重度 CRS1 组 39 例 (死亡 19 例)。非 CRS1 组及轻度 CRS1 组患者的全因死亡率分别为 1.7% 及 1.4%,均明显低于中度 CRS1 组患者的 16.4%。重度 CRS1 组患者的全因死亡率最高,为 48.7%。CRS1 患者的全因死亡率随着 CRS1 严重程度的加重而提高,各组间比较具有明显的统计学差异 ($P < 0.001$)。

2.2 CRS1 及不同严重程度对院内全因死亡的 Kaplan-Meier 生存分析

Kaplan-Meier 生存分析显示: CRS1 组患者的院内累积生存率明显低于非 CRS1 组,经 Log-rank 检验后,2 组比较存在统计学差异 ($P < 0.001$; 图 1)。在亚组分析中,患者的院内累积生存率随着 CRS1 严重程度的加重而降低,经 Log-rank 检验后,各组间比较存在统计学差异 ($P < 0.001$; 图 2)。

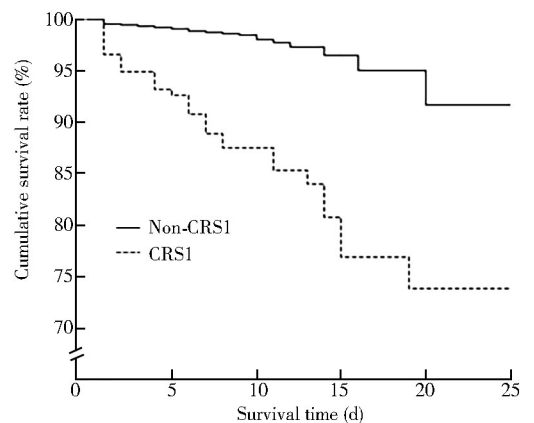


图 1 CRS1 患者和非 CRS1 患者的 Kaplan-Meier 生存分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis of CRS1 patients and non-CRS1 patients

CRS1: cardiorenal syndrome type 1

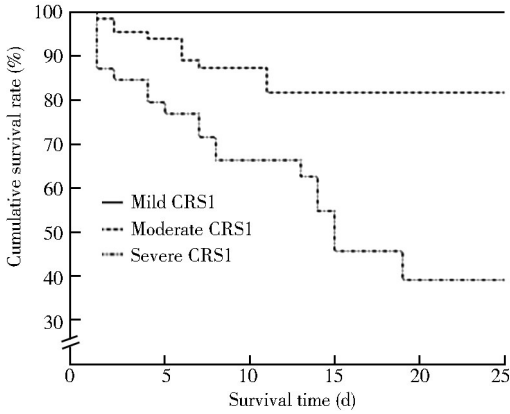


图 2 不同严重程度 CRS1 组的 Kaplan-Meier 生存分析

Figure 2 Kaplan-Meier survival analysis of CRS1 groups with different severity
CRS1: cardiorenal syndrome type 1

2.3 AMI 患者院内全因死亡的 Cox 比例风险回归分析

Cox 比例风险回归分析提示,在矫正相关协变量后,院内发生 CRS1、年龄的增长、入院未应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和(或)血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)治疗以及未应用利尿剂治疗是 AMI 患者院内死亡的独立危险因素(表 1)。哑变量分析显示:中度 CRS1 组患者的院内死亡风险是非 CRS1 组患者的 9.9 倍($RR=9.917$, $95\%CI\ 3.299\sim29.816$; $P<0.001$);重度 CRS1 组患者的院内死亡风险是非 CRS1 组患者的 8.5 倍($RR=8.488$, $95\%CI\ 3.504\sim20.561$; $P<0.001$);轻度 CRS1 组与非 CRS1 组患者的院内死亡风险无明显统计学差异($P=0.356$)。

3 讨论

AMI 患者是发生 CRS1 的常见人群,此类患者在住院过程中具有较高的 ADHF 及 AKI 的发生率。ADHF 是 AMI 患者产生不良预后的重要因素。尽管近些年来在慢性心力衰竭方面的治疗取得了很大的进展,但对于 ADHF 的治疗并无明显的改观。此类患者 30 d 再住院率仍超过 20%,院内死亡率仍高达 5%~6%。另外一个对 AMI 患者预后产生不良影响的因素为发生 AKI。有研究提示,血浆肌酐值的轻度改变(0.3 mg/dl)就能增加患者的死亡风险^[9]。那些急性冠状动脉缺血事件后发生 AKI 的患者伴随着更高的死亡率、更长的住院时间及更高的再住院率^[10],并且不同 AKI 的发生时间^[11]及不同的程度^[12]均会对预后产生影响。入院 48 h 内发生 AKI(早发 AKI)较 48 h 之后发生 AKI(晚发 AKI)具有更

表 1 AMI 患者院内全因死亡的 Cox 比例风险回归分析

Table 1 Cox proportional hazard regression analysis of all-cause in-hospital death in patients with AMI

Item	RR	95%CI	P value
CRS1	4.233	2.013–8.901	<0.001
Age	1.051	1.011–1.094	0.013
Female	0.963	0.473–1.962	0.918
Hemoglobin at admission	0.976	0.910–1.046	0.488
Hematocrit at admission	1.061	0.841–1.340	0.616
Albumin at admission	1.070	0.969–1.181	0.178
Glucose at admission	0.999	0.995–1.003	0.660
Previous coronary artery disease	1.721	0.857–3.457	0.127
Previous hypertension	1.242	0.593–2.600	0.566
Previous diabetes mellitus	1.888	0.862–4.133	0.112
Previous chronic kidney disease	0.277	0.057–1.350	0.112
ACEI and(or) ARB after admission	0.016	0.002–0.116	<0.001
Diuretics after admission	0.069	0.009–0.523	0.010
Coronary arteriography after admission	0.486	0.224–1.056	0.068
hs-CRP at admission	0.995	0.967–1.023	0.716
NT-proBNP at admission	1.000	1.000–1.000	0.498
eGFR at admission	1.006	0.988–1.024	0.507

AMI: acute myocardial infarction; CRS1: cardiorenal syndrome type 1; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

高的死亡率(35%和 7%, $P<0.001$)。早发 AKI 是院内死亡的独立危险因素。早发一过性 AKI 虽然肌酐恢复到了基线水平,但仍然有较高的死亡率(23%, $P<0.001$)^[11]。狭义的 CRS1 具有心力衰竭及 AKI 的双重特征,所以当 AMI 患者发生 CRS1 后将明显增加其院内不良预后的风险。本研究结果表明:AMI 患者发生 CRS1 后,院内全因死亡率为 17.5%,明显高于非 CRS1 患者的 1.7%。我们还发现 CRS1 是 AMI 患者院内死亡的独立预测因子,这与近期古巴学者发表的文献结果相一致^[13]。

为进一步明确 CRS1 与预后的关系,需要将 CRS1 进行严重程度的分级。依据现有资料,目前还没有关于 CRS1 严重程度的公认分级方法。既往曾有学者根据心肾功能将 CRS1 分为 4 级^[8]:1 级为 Killip=Ⅱ级并且 $0.3\text{ mg/dl}\leq$ 血浆肌酐值升高 $<0.5\text{ mg/dl}$;2 级为 Killip 分级=Ⅱ级并且血浆肌酐值升高 $\geq0.5\text{ mg/dl}$;3 级为 Killip 分级 $>$ Ⅱ级并且血浆肌酐值 $<0.5\text{ mg/dl}$;4 级为 Killip 分级 $>$ Ⅱ级并且血浆肌酐值升高 $\geq0.5\text{ mg/dl}$ 。从这种分级方法中可以看到 CRS1 严重程度 2 级与 3 级比较接近。因

Killip 分级与血浆肌酐值的升高哪一项对患者的不良影响更大并不十分明确,所以在本研究中将两者归为一类,做为中度 CRS1 组。文献中 CRS1 严重程度中的 1 级和 4 级与本研究中的轻度组及重度组相一致。据此分级方法,本研究结果显示:随着 CRS1 严重程度的逐渐加重,患者的院内死亡率是逐渐增加的,累积生存率呈现一种下降趋势。所以这种基于血肌酐及 Killip 分级的严重程度分层方法与患者的预后相关,可以充分反应出患者的严重程度,是合理的。有关更优化的 CRS1 严重程度分级方法还有待进一步研究。

综上所述,AMI 患者院内发生 CRS1 明显增加了其不良预后的风险。基于血肌酐及 Killip 分级的 CRS1 分层方法可以反应出患者的严重程度。随着 CRS1 严重程度的加重,患者的院内死亡风险逐渐增加。

本研究存在一定的局限性:(1)单中心、回顾性研究,研究结果可能存在一定的偏倚;(2)受 CRS1 发病率的影响,不同 CRS1 严重程度组的病例数相对偏少,这可能会对部分研究结果产生一定的影响;(3)研究终点可能会受到不同治疗因素的影响。基于以上的局限性,在未来的临床研究中需要进一步开展前瞻性的多中心研究来证实本研究的结果。

【参考文献】

- [1] Eren Z, Ozveren O, Buyukoner E, *et al.* A single-centre study of acute cardiorenal syndrome: incidence, risk factors and consequences[J]. *Cardiorenal Med*, 2012, 2(3): 168–176. DOI: 10.1159/000337714.
- [2] Gonzalez RP, Comba PC, Esteban MR, *et al.* Incidence, mortality and positive predictive value of type 1 cardiorenal syndrome in acute coronary syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167166. DOI:10.1371/journal.pone.0167166.
- [3] Zhang DQ, Li HW, Chen HP, *et al.* Combination of amino-terminal pro-BNP, estimated GFR, and high-sensitivity CRP for predicting cardiorenal syndrome type 1 in acute myocardial infarction patients [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19): e009162. DOI:10.1161/jaha.118.009162.
- [4] 张德强,李虹伟,陈海平,等.联合 N 端脑钠肽前体、估算的肾小球滤过率及超敏 C-反应蛋白对急性心肌梗死患者院内发生 1 型心肾综合征的危险分层评估 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(4): 261–265. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.053.
- [5] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23): 2999–3054. DOI:10.1093/eurheartj/ehr236.
- [6] Steg PG, James SK, Atar D, *et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2569–2619. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215.
- [7] McCullough PA, Kellum JA, Haase M, *et al.* Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 182: 82–98. DOI: 10.1159/000349966.
- [8] Gonzalez RP, Comba PC, Esteban MR, *et al.* Incidence, mortality and positive predictive value of type 1 cardiorenal syndrome in acute coronary syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167166. DOI:10.1371/journal.pone.0167166.
- [9] Jose P, Skali H, Anavekar N, *et al.* Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2886–2891. DOI:10.1681/ASN.2006010063.
- [10] Gillespie CD, Wigington C, Hong Y. Coronary heart disease and stroke deaths — United States, 2009 [J]. *MMWR Suppl*, 2013, 62(3): 157–160.
- [11] Moriyama N, Ishihara M, Noguchi T, *et al.* Early development of acute kidney injury is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1): 79–83. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.01.001.
- [12] Fox CS, Muntner P, Chen AY, *et al.* Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry [J]. *Circulation*, 2012, 125(3): 497–504. DOI:10.1161/circulationaha.111.039909.
- [13] Rodriguez-Jimenez AE, Negrin-Valdes T, Cruz-Inerarity H, *et al.* Cardiorenal syndrome as predictor of in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2018, 30(4): 163–169. DOI:10.1016/j.arteri.2017.12.005.

(编辑:王雪萍)