

• 临床研究 •

控制营养状态评分与老年慢性心衰急性发作患者死亡预后的相关性研究

福建医科大学省立临床医学院老年医学研究室 福建省立医院南院内科 (福州 350001) 庄宸麟 余惠珍¹
陈毓岱² 孙嘉峰³ 余 鹏¹ 陈 清¹ 朱鹏立⁴

【摘 要】 目的 探究控制营养状态 (CONUT) 评分与老年慢性心衰 (CHF) 急性发作患者死亡预后的相关性。**方法** 连续性纳入年龄 ≥ 60 岁,因 CHF 急性发作在我院住院患者共 224 例。以全因死亡为终点事件,将随访期间发生死亡的患者归为死亡组 ($n=36$),余下患者归为对照组 ($n=176$)。对每位患者入院时进行 CONUT 评分。采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。**结果** 死亡组与对照组相比,体质量指数、心率、淋巴细胞、血红蛋白、总蛋白、清蛋白、总胆固醇、估测的肾小球滤过率降低,CONUT 评分、LogNT-proBNP 升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,CONUT 评估的营养不良严重程度与死亡事件相关 ($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,老年 CHF 急性发作伴营养不良患者的死亡率高于营养正常状态患者,两者之间差异有统计学意义。**结论** 营养不良状态是老年 CHF 急性发作患者远期死亡预后不良的独立危险因素。采用 CONUT 评分进行营养评估可较准确地评估营养状况。

【关键词】 心力衰竭;老年;营养状况;预后;控制营养状态评分

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)02-0016-04

Study on the correlation between controlling nutritional status score and death prognosis in elderly patients with acute episode of chronic heart failure ZHUANG Chenlin, YU Huizhen, CHEN Yudai, SUN Jiafeng, YU Peng, CHEN Qing, ZHU Pengli. Department of Internal Medicine, Fujian Provincial Hospital South Branch, Department of Geriatric Medicine, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350007, China

【Abstract】 Objective To explore the death prognostic value of controlling nutritional status (CONUT) score in elderly patients with acute episode of chronic heart failure were enrolled. **Methods** A total of 224 elderly patients (age ≥ 60 years) hospitalized for acute episode of chronic heart failure. The primary outcome during follow-up was all-cause mortality. Patients were divided into two groups: death group ($n=36$) and control group ($n=176$). The nutrition stages of patients were evaluated with CONUT. We used software SPSS 23.0 to analyze the basic data. **Results** The death group had lower body mass index, heart rate, diastolic pressure, lymphocyte, hemoglobin, total protein, albumin, total cholesterol, estimated glomerular filtration rate, compared with control group. However, they had higher CONUT score and LogNT-proBNP ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that malnutrition assessed by CONUT score was an independent risk factor for mortality in elderly patients with acute episode of chronic heart failure ($P<0.05$). The Kaplan-Meier survival curve showed that the mortality of malnourished patients was significantly higher than that of non-malnourished patients. **Conclusion** Malnutrition is independently associated with long-term survival in elderly patients hospitalised with acute episode of chronic heart failure. CONUT can be effective to evaluate the nutritional status.

【Key words】 heart failure; elderly patients; nutritional status; prognosis; controlling nutritional status score

心力衰竭是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的临床综合征^[1]。流行病学调查显示,心力衰竭的死亡率极高,1年可高达30%,5年约为50%,其耗费大量社会资源和医疗资源^[2-3]。老年人是心力衰竭最主要的人群,老年心力衰竭患者常常合并复杂的并发症,若早期治疗

并控制危险因素的持续暴露,可改善生活质量,延缓进入终末期阶段,降低再住院率以及死亡率。营养不良是老年心力衰竭疾病进展中的重要一环,其可导致心衰住院患者预后不佳。已有研究证实,在心衰患者中高达50%的患者存在营养不良^[4-6]。因此,早期评估并关注老年心衰患者的营养不良问题

1 福建省立医院南院内科; 2 福建省立医院南院消化内镜中心; 3 福建省立医院南院检验科; 4 福建医科大学省立临床医学院老年医学研究室, 通信作者, Email: zhupengli7755@163.com

不容忽视。然而,目前尚缺少一项客观反映心衰患者营养状态的工具。控制营养状态(controlling nutritional status, CONUT)评分纳入了清蛋白、淋巴细胞、总胆固醇,能够反映机体蛋白质储备功能、热量消耗情况及免疫防御能力,该指标常用于评估肿瘤患者及其预后的营养指标^[7]。Iwakami 等^[3]发现,CONUT 评分在预测死亡风险上明显优于单一指标。既往的研究发现,行膀胱癌手术患者,术前评估的 CONUT 分值可独立预测术后患者的生存情况^[8]。CONUT 评分也与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液病的预后密切相关^[9-10]。本研究探讨 CONUT 评分与老年 CHF 急性发作患者死亡预后的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象:选取中位时间 2018 年(2016 年 5 月至 2019 年 5 月)因 CHF 急性发作的我院患者,经纳入、排除标准共筛选 224 例。1)入选标准:①年龄 ≥ 60 周岁;②患者因急性心力衰竭住院治疗,表

现为 CHF 急性发作,常由于外因促发急性失代偿而发生的心力衰竭,符合《中国心力衰竭的诊断和治疗指南 2014》中的诊断标准^[1];③签署知情同意书。2)排除标准:肝硬化(Child-Pugh 评分 B 或 C)、严重脓毒症、恶性肿瘤晚期、慢性肾脏病 5 期、急性心肌坏死和/或损伤、急性血液动力学障碍及严重慢性消耗性疾病。研究方案通过福建省立医院伦理委员会审查(编号:K2019-05-032)。对 224 例患者进行随访,以全因死亡为终点事件,中位随访时间 545 d (291, 901 d)。失访 12 人。将随访期间发生死亡的患者归为死亡组($n=36$),余下患者归为对照组($n=176$)。根据评分标准对每位患者入院时进行 CONUT 评分^[7](因使用 CONUT 评分下重度营养不良患者只有 8 例,故将中度与重度合并为一组分析),包括:正常营养状态组(0~1 分),轻度营养不良组(2~4 分),中重度营养不良组(≥ 5 分)。CONUT 评分见表 1。

表 1 CONUT 评分标准

| 参数 | 评分 | | | |
|----------------|-------------|---------------|--------------|----------|
| 血清清蛋白/(g/dL) | 3.5~4.5 (0) | 3.0~3.49 (2) | 2.5~2.9 (4) | <2.5 (6) |
| 血清总胆固醇/(mg/dL) | >180 (0) | 140~180 (1) | 100~139 (2) | <100 (3) |
| 血淋巴细胞计数/(个/mL) | >1600 (0) | 1200~1599 (1) | 800~1199 (2) | <800 (3) |
| 营养不良程度(总分) | 正常(0~1) | 轻度(2~4) | 中度(5~8) | 重度(9~12) |

1.2 方法:终点事件定义为全因死亡,全因死亡指各种原因导致的死亡,包括心血管死亡和非心血管死亡。随访:以出院时间为随访开始时间,本研究随访终点时间为 2019 年 8 月。

1.3 统计学方法:计数资料用例数(百分比)表示,计量资料近似正态分布的用均数 \pm 标准差表示,采用单因素方差分析,组间比较用 S-N-K 检验;不符合正态分布的用中位数(四分位数)表示,3 组资料间的比较用非参数检验 Kruskal-Wallis 检验。用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并采用 Pairwise log-rank 检验方法进行组间死亡率的比较,用 Cox 比例风险回归模型分析死亡相关因素中营养状态与死亡风险的关系,计算 HR 值及 95%CI。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线数据:与对照组相比,死亡组体质量指数、心率、舒张压、淋巴细胞、血红蛋白、总蛋白、清蛋白、总胆固醇、估测的肾小球滤过率等指标显著降低($P<0.05$);CONUT 评分、LogNT-

proBNP 水平显著升高($P<0.05$)。性别、病因分类等指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2~3。

表 2 死亡组和对照组患者基线资料比较[例(%)]

| 项目 | 死亡组($n=36$) | 对照组($n=176$) | P 值 |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| 男 | 18(50.0) | 100(56.8) | 0.453 |
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 67.4 \pm 11.1 | 63.8 \pm 7.5 | 0.065 |
| 病因 | | | |
| 冠心病 | 17(47.22) | 71(40.34) | 0.445 |
| 高血压性心脏病 | 9(25) | 37(21.02) | 0.598 |
| 瓣膜性心脏病 | 5(13.89) | 25(14.20) | 0.961 |
| 扩张型心肌病 | 1(2.78) | 18(10.23) | 0.269 |
| 其他病因 | 4(11.11) | 25(14.20) | 0.821 |
| 饮酒史 | 10(27.7) | 55(31.3) | 0.831 |
| 合并糖尿病 | 10(27.7) | 59(33.5) | 0.635 |
| 收缩压/(mm Hg, $\bar{x}\pm s$) | 134 \pm 23 | 136 \pm 19 | 0.449 |
| 舒张压/mm Hg | 72(65.79) | 77(68.87) | 0.042 |
| 心率/(次/分) | 79(71.92) | 88(78.105) | 0.008 |
| BMI/(kg/m ²) | 21.05(19.2,24.3) | 23.83(21.4,25.7) | 0.020 |
| 心功能Ⅳ级 | 15(41.66) | 39(22.16) | 0.004 |

表 3 死亡组和对照组患者化验指标及心脏超声参数比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 死亡组(n=36) | 对照组(n=176) | P 值 |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| L/($\times 10^9/L$) | 1.1(0.93,1.48) | 1.5(1.3,1.8) | <0.001 |
| Hb/(g/L) | 118(96.5,124.75) | 128(113.25,142.75) | <0.001 |
| TP(g/L) | 60.81 \pm 6.67 | 64.76 \pm 5.99 | <0.001 |
| ALB/(g/L) | 34.92 \pm 5.38 | 38.07 \pm 4.56 | <0.001 |
| TC/(mmol/L) | 3.25 \pm 0.48 | 3.84 \pm 0.87 | <0.001 |
| TG/(mmol/L) | 0.94(0.81,1.28) | 1.07(0.82,1.4) | 0.296 |
| HDL-C/(mmol/L) | 0.96(0.79,1.28) | 1.04(0.87,1.35) | 0.238 |
| LDL-C/(mmol/L) | 2.41 \pm 1.36 | 2.6 \pm 0.96 | 0.319 |
| eGFR/[mL/(min \cdot 1.73 m 2)] | 61.07 \pm 22.88 | 73.06 \pm 24.52 | 0.007 |
| 空腹血糖/(mmol/L) | 4.98(4.41,6.49) | 5.33(4.72,6.51) | 0.243 |
| 尿酸/(μ mol/L) | 376(306.5,484.75) | 411(339,533.75) | 0.184 |
| cTnI/(ng/mL) | 0.03(0.01,0.12) | 0.03(0.01,0.12) | 0.601 |
| LogNT-proBNP | 3.80 \pm 0.27 | 3.53 \pm 0.41 | <0.001 |
| 左房内径/cm | 4.35(3.94,4.8) | 4.30(3.79,4.65) | 0.480 |
| 左室内径/cm | 4.69(4.18,5.6) | 4.28(3.75,5.36) | 0.165 |
| LVEF/% | 54(44,58) | 56(45,60) | 0.273 |
| CONUT 分值 | 4.0(3.0,5.8) | 2.0(1.0,4.0) | <0.001 |

注: L, 淋巴细胞计数; TP, 总蛋白; eGFR, 估算肾小球滤过率;

NT-proBNP, N 端脑钠肽前体; LVEF, 左室射血分数。

2.2 死亡风险单因素和多因素 Cox 回归分析: 采用单因素 Cox 回归统计学方法对患者出院后发生死亡事件的潜在危险因素进行分析。结果显示: 年龄、心率、心功能、LogNT-proBNP、Hb、CONUT 评估的营养不良严重程度等指标与死亡事件存在明显相关 ($P < 0.05$)。经调整上述的危险因素后, CONUT 评估的营养不良严重程度指标仍与死亡事件明显相关 ($P < 0.05$, 表 4)。

2.3 营养状态的生存曲线: 对纳入的 224 名出院时存活的老年患者进行院外随访, 随访中位时间 545 d (291, 901 d), 根据 CONUT 进行营养状况分组, 使用 Kaplan-Meier 法, 并用 Log-rank 检验方法绘制生存曲线。不同 CONUT 评分下生存率存在显著差异 ($\chi^2 = 21.234$, $P < 0.001$), 其中正常营养状态组生存率高于轻度营养不良组 ($\chi^2 = 7.006$, $P = 0.008 < 0.05$) 和中重度营养不良组 ($\chi^2 = 20.113$, $P < 0.001$)。

表 4 CONUT 死亡风险单因素和多因素 Cox 回归分析

| 项目 | 单因素 Cox 回归分析 | | | 多因素 Cox 回归分析 | | |
|------------------|--------------|---------------|--------|--------------|---------------|-------|
| | HR 值 | 95%CI | P 值 | HR 值 | 95%CI | P 值 |
| 年龄 | 1.053 | 1.012, 1.095 | 0.010 | | | >0.05 |
| BMI | 0.899 | 0.806, 1.002 | 0.055 | | | >0.05 |
| 心率 | 0.973 | 0.953, 0.992 | 0.007 | 0.962 | 0.939, 0.985 | 0.001 |
| 心功能 | 2.060 | 1.183, 3.589 | 0.011 | 2.145 | 1.276, 4.572 | 0.007 |
| 血红蛋白 | 0.975 | 0.963, 0.988 | <0.001 | 0.978 | 0.963, 0.994 | 0.006 |
| LogNT-proBNP | 4.601 | 1.977, 10.602 | <0.001 | 3.710 | 1.360, 10.119 | 0.010 |
| eGFR | 0.995 | 0.983, 1.008 | 0.456 | | | >0.05 |
| CONUT | | | <0.001 | | | 0.049 |
| 轻度营养不良 vs. 正常营养 | 5.547 | 1.287, 23.908 | 0.022 | 3.388 | 0.770, 14.909 | 0.107 |
| 中重度营养不良 vs. 正常营养 | 13.324 | 3.061, 57.991 | 0.001 | 5.830 | 1.287, 26.402 | 0.022 |

注: HR, 风险比; 95%CI, 95%可信区间。

3 讨论

心力衰竭作为一种慢性疾病可影响患者的营养状况, 而营养不良又加重心力衰竭的病理进程, 这种关系称之为心力衰竭“恶性循环”。心力衰竭患者因胃肠道水肿、厌食、肝功能障碍和细胞因子诱导的高分解代谢等原因导致营养摄入或吸收不良^[11]。本研究发现, CONUT 评分与急性心力衰竭患者的死亡风险(生存率)关系密切 ($P < 0.001$)。既往张钰等^[12]报道提示, 行经皮冠状动脉介入治疗术后的急性心肌梗死患者, 其中大部分存在营养不良, CONUT 评分可以作为患者死亡的

独立预测因子。我们的研究和这些报道提示, 心功能受到影响的患者可能合并营养不良的风险, 而不同程度的营养不良会导致疾病加速进展甚至导致患者死亡。可能的原因包括心脏功能不全引起的胃肠道黏膜水肿、肝功能异常及炎症因子参与干扰代谢等因素^[11]。目前, 这种现象相关的分子机制仍未明确, 尚待进一步深入研究。

本研究多因素 Cox 回归分析提示, 经过进一步调整年龄、心率、心功能、LogNT-proBNP、血红蛋白等共线或混杂因素之后, 使用 CONUT 评估的营养不良严重程度仍与死亡事件关系密切。再结合

本研究的 Kaplan-Meier 分析结果可知,老年 CHF 急性发作伴营养不良患者的死亡率高于营养正常状态患者。Bermejo 等^[13]也证实了 CONUT 评分评估的营养不良患者,使用 Kaplan-Meier 分析得出营养不良严重程度与心衰的再住院率有显著关系 ($P < 0.05$)。所以,利用 CONUT 评分评估心力衰竭患者的营养状态相对可靠。心力衰竭患者合并营养不良导致“恶性循环”,如果发生中重度营养不良,往往提示预后不佳。

其次,多因素分析提示 NT-proBNP、Hb、心率与死亡预后关系密切,与既往的研究结果一致。NT-proBNP 是评价心衰严重程度及判断预后的指标^[1]。Nishi 等^[14]发现,使用 CONUT 评分评估心衰患者营养不良与患者短期预后相关 ($P < 0.05$),并且该研究同时表明,CONUT 分数与血清 NT-proBNP 的对数变化水平直接相关。另外,有研究表明,贫血是疾病终末期阶段的一种常见的表现^[15]。来自加拿大的一项研究发现,贫血本身对纽约心功能分级和心衰患者的临床结局也有不良的影响^[15];CHF 和慢性肾功能不全疾病发展过程中都常常伴发贫血,且这三者之间相互作用,任何一方都会导致和加重另外一方的进展,三者之间存在病理性的恶性循环^[16]。这可能与患者疾病导致的能量代谢和蛋白吸收合成障碍有关,贫血越严重的患者心力衰竭越严重,预后越差。这也需要进一步在细胞代谢水平或者细胞内线粒体能量代谢水平进行更深入的研究。

综上,CONUT 评分作为评估老年 CHF 急性加重患者营养不良的工具。同 NT-proBNP、心功能等临床指标一样,可反映病情严重程度,同样也是死亡预后的独立危险因素。本研究着力于老年心衰患者营养状况的评估,CONUT 评分临床上可作为评估工具,协助评估老年心衰严重程度和预后,还可以作为患者随访时的营养快速评估工具,指导临床及时改善心衰患者营养状况,有助于降低疾病死亡风险。本研究不足之处如下:首先,本研究是单中心观察性研究;其次,本研究仅纳入了 CONUT 这一指标,暂无比较其他营养筛查指标。因此,寄希望于开展涉及营养不良指标更广泛的研究,以进一步探讨心力衰竭和营养不良之间的关系。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (2): 98-122.

- [2] Machado d'Almeida K S, Spillere S R, Zuchinali P, et al. Mediterranean diet and other dietary patterns in primary prevention of heart failure and changes in cardiac function markers: A systematic review [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (1): 58.
- [3] Iwakami N, Nagai T, Furukawa A T, et al. Prognostic value of malnutrition assessed by controlling nutritional status score for long-term mortality in patients with acute heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 529-536.
- [4] von Haehling S, Anker S D. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014 [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5 (4): 261-263.
- [5] von Haehling S, Lainscak M, Springer J, et al. Cardiac cachexia: a systematic overview [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121 (3): 227-252.
- [6] Evans W J, Morley J E, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition [J]. *Clin Nutr*, 2008, 27 (6): 793-799.
- [7] de Ulibarri J I, Gonzalez-Madrono A, de Villar N G P, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population [J]. *Nutr Hosp*, 2005, 20 (1): 38-45.
- [8] 郭克存, 王腾春, 袁守娴, 等. CONUT 评分评估行根治性膀胱切除术的膀胱癌患者预后的临床价值 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22 (12): 925-929.
- [9] Nagata A, Kanemasa Y, Sasaki Y, et al. Clinical impact of Controlling Nutritional Status (CONUT) score on the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol oncol*, 2020, 38 (3): 309-317.
- [10] Kamiya T, Ito C, Fujita Y, et al. The prognostic value of the controlling nutritional status score in patients with multiple myeloma [J]. *Leuk lymphoma*, 2020, 61 (8): 1894-1900.
- [11] Ikeda Y, Ishii S, Fujita T, et al. Prognostic impact of intestinal wall thickening in hospitalized patients with heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 120-126.
- [12] 张钰, 杨珍珍, 赵晶, 等. CONUT 评分与急性心肌梗死患者死亡的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33 (10): 978-983.
- [13] Bermejo R M A, Ferreiro R G, Roman A V, et al. Nutritional status is related to heart failure severity and hospital readmissions in acute heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 108-114.
- [14] Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, et al. Utility of nutritional screening in predicting short-term prognosis of heart failure patients [J]. *Int Heart J*, 2018, 59 (2): 354-360.
- [15] Carr J G, Stevenson L W, Walden J A, et al. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63 (11): 709-713.
- [16] Silverberg D S. Cardio-nephrology: Cardio renal anemia syndrome. Proceedings of an international symposium [J]. *Clin Nephrol*, 2002, 58 (Suppl 1): 1-96