

不同基础肾功能心力衰竭患者心脏再同步化治疗术后预后比较

罗承志¹,朱士彦¹,江文科²,陈剑泉²广东医科大学附属第三医院肾病科¹、心内科²,广东 佛山 528318

【摘要】 目的 观察不同基础肾功能心力衰竭患者实施心脏再同步化治疗(CRT)术后预后的差异。方法 前瞻性选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月广东医科大学附属第三医院心内科收治的 60 例心力衰竭患者为研究对象,所有患者拟行 CRT 治疗,根据术前肾小球滤过率(GFR)将患者分为 A 组[GFR \geq 90 mL/(min \cdot 1.73 m²),20 例]、B 组[60 mL/(min \cdot 1.73 m²) \leq GFR \leq 89 mL/(min \cdot 1.73 m²),20 例]和 C 组[GFR $<$ 60 mL/(min \cdot 1.73 m²),20 例]。观察三组患者术前(T0)、术后 1 个月(T2)、6 个月(T3)的 GFR、血清利钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、左室收缩末容积(LVESV)、纽约心脏协会(NYHA)心功能分级的变化,并观察患者预后的差异。**结果** 三组患者术后 1 个月 BNP、LVESV、NYHA 心功能分级显著下降,LVEF 显著上升,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后 6 个月,A 组和 B 组患者的 BNP、LVESV、NYHA 心功能分级继续下降,LVEF 继续上升,差异均有统计学意义($P<0.05$),但 C 组 BNP、LVESV、NYHA 心功能分级、LVEF 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);C 组患者的全因死亡率为 25.0%,明显高于 B 组的 5.0%和 A 组的 0,差异均有统计学意义($P<0.05$);C 组中位生存期(2.68 \pm 0.24)年,明显少于 B 组和 A 组[(3.32 \pm 0.51)年、(3.56 \pm 0.57)年],差异均有统计学意义($P<0.05$);A 组、B 组和 C 组患者的三年生存率分别为 96.52%、93.02%、71.03%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CRT 术前基础肾功能对心力衰竭患者近远期疗效影响较大,完善术前肾功能评估可指导 CRT 治疗。

【关键词】 心力衰竭;肾功能;再同步化治疗;预后;肾小球滤过率**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)10-1242-04

Comparison of prognosis after cardiac resynchronization therapy in patients with different basic renal function and heart failure. LUO Cheng-zhi¹, ZHU Shi-yan¹, JIANG Wen-ke², CHEN Jian-quan². Department of Nephrology¹, Department of Cardiology², the Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528318, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the difference of prognosis after cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with different basic renal failure and heart failure. **Methods** From January 2014 to January 2016, 60 patients with heart failure admitted to the Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University were prospectively selected. All patients underwent CRT treatment. According to preoperative glomerular filtration rate (GFR), the patients were divided into group A (GFR $>$ 90 mL/[min \cdot 1.73 m²], 20 cases), group B (60 mL/[min \cdot 1.73 m²) $<$ GFR $<$ 89 mL/[min \cdot 1.73 m²], 20 cases), and group C (GFR $<$ 60 mL/[min \cdot 1.73 m²], 20 cases). The changes of GFR, serum natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic volume (LVESV), and New York Heart Association (NYHA) cardiac function grading before operation (T0), 1 month (T2), 6 months (T3) after operation were observed, and the prognosis of the patients was compared. **Results** One month after operation, BNP, LVESV, NYHA cardiac function grading decreased significantly ($P<0.05$), and LVEF increased significantly ($P<0.05$). Six months after operation, BNP, LVESV, NYHA cardiac function grading continued to decline ($P<0.05$) and LVEF continued to rise ($P<0.05$) in group A and group B, but BNP, LVESV, NYHA cardiac function grading and LVEF did not change significantly in group C ($P>0.05$). The all-cause mortality of group C was 25.0%, significantly higher than 5.0% of group B and 0 of group A ($P<0.05$), and the median survival time of group C was 2.68 \pm 0.24, significantly lower than 3.32 \pm 0.51 of group B and 3.56 \pm 0.57 of group A ($P<0.05$). The three-year survival rates of the three groups were 96.52%, 93.02%, and

基金项目:广东省佛山市卫生和计生局医学科研课题立项(编号:20190338)

通讯作者:罗承志,E-mail:LCz20190338@126.com

ties of green tea polyphenols: A role in cancer prevention [J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 501(1): 65-72.

[11] GAO X, LI C, TANG Y, et al. Effect of hedyotis diffusa water extract on protecting human hepatocyte cells (LO2) from H₂O₂-induced cytotoxicity [J]. Pharm Biol, 2016, 54(7): 1148.

[12] SCHIEBER M, CHANDEL NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress [J]. Curr Biol, 2014, 24(10): R453-462

[13] 董峰, 杨佳, 李向阳, 等. 镉通过引发氧化应激和线粒体损伤诱导

PK-15 细胞凋亡[J/OL]. 中国生物化学与分子生物学报. https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.11.08

[14] QI S, FENG Z, LI Q, et al. Inhibition of ROS-mediated activation Src-MAPK/AKT signaling by orientin alleviates H₂O₂-induced apoptosis in PC12 cells [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3973-3984.

[15] 郑冲, 叶建方, 刘泳廷. 亚硫酸钠对人肝细胞 L-02 损伤机制的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2016, 33(4): 1-3.

(收稿日期:2019-02-02)

71.03%, respectively, with significant differences among the three groups ($P<0.05$). **Conclusion** The basic renal function before CRT has a great influence on the short-term and long-term efficacy of heart failure patients. Preoperative renal function evaluation can guide the CRT treatment.

【Key words】 Heart failure; Renal function; Resynchronization therapy; Prognosis; Glomerular filtration rate (GRF)

同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是难治性心力衰竭治疗的有效手段,可明显改善患者临床症状,提高运动耐量及心功能^[1],但仍有20.0%~30.0%的患者对CRT治疗反应差^[2],给患者造成巨大经济和精神负担。BOERRIGTER等^[3]研究显示肾功能与CRT疗效有着密切的关系,术前较高水平肌酐患者CRT治疗后远期生存率较肌酐水平正常患者低^[4]。本研究通过观察不同基础肾功能患者预后的差异,探讨基础肾功能对心力衰竭患者预后的影响,为临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2016年1月

广东医科大学附属第三医院心内科收治的60例成功行起搏(CRT-P)/除颤(CRT-D)治疗的心力衰竭患者为研究对象,所有患者均知情同意本研究,有完整随访资料,均排除原发性肾病、严重肝肾功能不全、感染性疾病、恶性肿瘤、慢性肺部疾病、冠脉搭桥术后、近3个月发生心肌梗死等疾病。根据术前肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)测量结果将患者分为三组,A组, $GFR \geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,共20例;B组, $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq GFR \leq 89 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,共20例;C组, $GFR < 60 \text{ mL}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$,共20例,三组患者的年龄、性别、NYHA心功能分级、随访时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 三组患者的基线资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	随访时间(月, $\bar{x} \pm s$)	NYHA心功能分级[例(%)]		CRT [例(%)]	
		男	女			Ⅲ级	Ⅳ级	CRT-P	CRT-D
A组	20	12 (60.0)	8 (40.0)	66.82±5.61	37.25±2.51	13 (65.0)	7 (35.0)	15 (75.0)	5 (25.0)
B组	20	11 (55.0)	9 (45.0)	65.02±6.93	36.59±2.08	10 (50.0)	10 (50.0)	16 (80.0)	4 (20.0)
C组	20	13 (65.0)	7 (35.0)	65.32±5.96	37.12±2.34	11 (55.0)	9 (45.0)	17 (85.0)	3 (15.0)
F/z 值		0.417		0.653	0.695	0.950		0.625	
P 值		0.812		0.515	0.723	0.622		0.732	

1.2 方法 三组患者均实施CRT治疗,起搏器为InSync III 8042型/7285型/7304型(美国Medtronic)操作如下:术前行标准化抗心衰治疗,心衰症状、肾功能稳定后行CRT治疗。患者取平卧位,持续低流量吸氧,心电图监护,局部麻醉,严格无菌操作。透视下穿刺左锁骨下静脉,置入导丝,X线引导下沿导丝置入冠状静脉长鞘,沿长鞘置入冠状窦电极,退出内芯及导丝,沿长鞘置入球囊导管,通过静脉球囊导管行冠状静脉窦逆行造影确定靶静脉,沿导丝置入左室电极导线并植入左室侧静脉或侧后静脉。测试左室起搏满意后,置入右房室电极导线至右心耳,沿导线将右心室电极送至心尖部或右室间隔,测试右室起搏满意后,固定右房、室电极于皮下组织,连接脉冲发生器固定缝合皮肤,关闭创口。术后定期复查并接受随访,根据检查及监测结果及时进行起搏参数优化,调整基础抗心衰药物,定期监测肾功能。

1.3 观察指标 分别于术前、术后1个月、术后6个月进行超声心动图检查。并检测血肌酐水平以计算GFR、检测血清B型利尿酸(BNP)水平、观察患者NYHA心功能分级和预后。①GFR:根据肾脏病饮食调整研究公式计算, $GFR=175 \times \text{Scr} (\text{mg}/\text{dL})^{-1.54} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.79 \text{ 女性})$,GFR单位为 $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。②血清BNP:采集清晨空腹静脉血3 mL于抗凝试管,采用荧光法测量BNP水平。③超声心动图:采用PHILIPS 5500型彩色多普勒超声诊断仪(S5-1探头,

频率1.0~5.0 MHz)测量左心室收缩末容积(LVESV)和左心室射血分数(LVEF),取5个心动周期的平均数。④预后:随访心衰住院、全因死亡等终点事件发生率,观察各组随访期间生存率的差异。

1.4 统计学方法 应用SPSS25.0软件进行数据分析,计量资料经Levene法检测具备方差齐性后以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用 F 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。以率(%)表示计数资料,采用Kruskal Wallis H 检验得出 z 值,Kaplan-Meier绘制患者生存曲线,Log-Rank检验生存率的差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者手术前后的心功能指标比较 术后1个月三组患者的LVEF较术前提高,NYHA心功能分级、LVESV较术前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后6个月,A组和B两组患者的LVEF较术后1个月明显提高,NYHA心功能分级、LVESV较术后1个月降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),而C组患者的LVEF、LVESV、NYHA心功能分级与其术后1个月比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A组和B组患者术后1个月、6个月的LVEF高于C组,LVESV、NYHA心功能分级低于C组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而A组和B组之间的上述指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表 2 三组患者手术前后的心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	LVEF (%)	LVESV (mL)	NYHA 心功能分级
A 组	20	术前	30.52±5.62	175.12±21.51	3.26±0.36
		术后 1 个月	35.61±6.59	141.20±16.25	2.75±0.25
		术后 6 个月	38.44±7.80	119.52±12.34	2.30±0.15
		F 值	7.251	9.658	8.002
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05
B 组	20	术前	29.85±5.01	175.25±20.51	3.15±0.37
		术后 1 个月	34.21±4.21	140.23±15.36	2.77±0.24
		术后 6 个月	37.51±6.45	120.32±12.54	2.21±0.31
		F 值	6.562	6.251	6.329
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05
C 组	20	术前	28.14±4.56	176.21±22.01	3.32±0.32
		术后 1 个月	33.12±6.05 ^{ab}	153.23±17.52 ^{ab}	2.97±0.31 ^{ab}
		术后 6 个月	32.70±5.22 ^{ab}	152.03±16.99 ^{ab}	3.05±0.30 ^{ab}
		F 值	5.362	4.702	5.027
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 A 组同时点比较, $t=5.621, 7.512, 4.157, 5.682, 4.357, 8.051$, $^aP<0.05$;与 B 组同时点比较, $t=3.187, 4.251, 3.968, 4.271, 3.657, 6.594$, $^bP<0.05$ 。

2.2 三组患者手术前后的 BNP、GFR 比较 三组患者术前血清 BNP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 术后 1 个月, 三组患者血清 BNP 水平显著下降, 术后 6 个月 A 组、B 组患者血清 BNP 水平低于术后 1 个月, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。A 组、B 组患者术后 1 个月、6 个月血清 BNP 均小于 C 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 而 A 组和 B 组患者间比较差异均无统计学意义($P>0.05$); A 组、C 组患者手术前后 GFR 比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), B 组患者术后 GFR 明显高于术前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组患者术后 1 个月、6 个月 GFR 大于 B 组和 C 组, B 组患者大于 C 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

2.3 三组患者预后比较 所有患者均随访至

表 3 三组患者手术前后 BNP、GFR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	例数	BNP (ng/L)	GFR (mL/min·1.73 m ²)
A 组	20	术前	1 830.52±105.65	105.12±12.34 ^b
		术后 1 个月	1 135.61±99.52	111.20±10.16 ^b
		术后 6 个月	838.44±77.75	112.52±10.27 ^b
		F 值	8.251	1.025
		P 值	<0.05	0.167
B 组	20	术前	1 839.85±105.01	74.15±6.52 ^a
		术后 1 个月	1 236.21±94.12	91.52±10.21 ^a
		术后 6 个月	875.56±76.75	96.35±11.57 ^a
		F 值	5.327	9.668
		P 值	<0.05	<0.05
C 组	20	术前	1 836.27±106.15	52.01±5.32 ^{ab}
		术后 1 个月	1 456.25±101.37 ^{ab}	55.21±4.35 ^{ab}
		术后 6 个月	1 413.20±82.24 ^{ab}	57.02±6.25 ^{ab}
		F 值	4.002	0.362
		P 值	<0.05	0.762

注:与 A 组同时点比较, $t=6.351, 12.547, 7.561, 8.951$, $^aP<0.05$;与 B 组同时点比较, $t=5.620, 8.254, 9.681, 13.557, 5.697, 9.682$, $^bP<0.05$ 。

2018 年 12 月, 随访时间 26~59 个月。截止末次随访, 心衰住院共 9 例, 全因死亡共 6 例, 三组全因死亡率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且 C 组高于 B 组和 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。三组中位生存期比较差异有统计学意义($P<0.05$), A 组和 B 组明显高于 C 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。三组患者三年生存率分别为 96.52%、93.02%、71.03%, 差异有统计学意义(Log Rank 检测 $\chi^2=8.213, P=0.016$), 见图 1。

表 4 三组患者心衰住院、全因死亡和中位生存期比较

组别	例数	心衰住院[例(%)]	全因死亡[例(%)]	中位生存期($\bar{x}\pm s$, 月)
A 组	20	1 (5.00)	0 (0)	3.56±0.57
B 组	20	3 (15.00)	1 (5.00)	3.32±0.51
C 组	20	5 (25.00)	5 (25.00) ^{ab}	2.68±0.24 ^{ab}
F/z 值		3.137	7.778	19.322
P 值		0.208	0.020	<0.05

注:与 A 组比较, $^aP<0.05$;与 B 组比较, $^bP<0.05$ 。

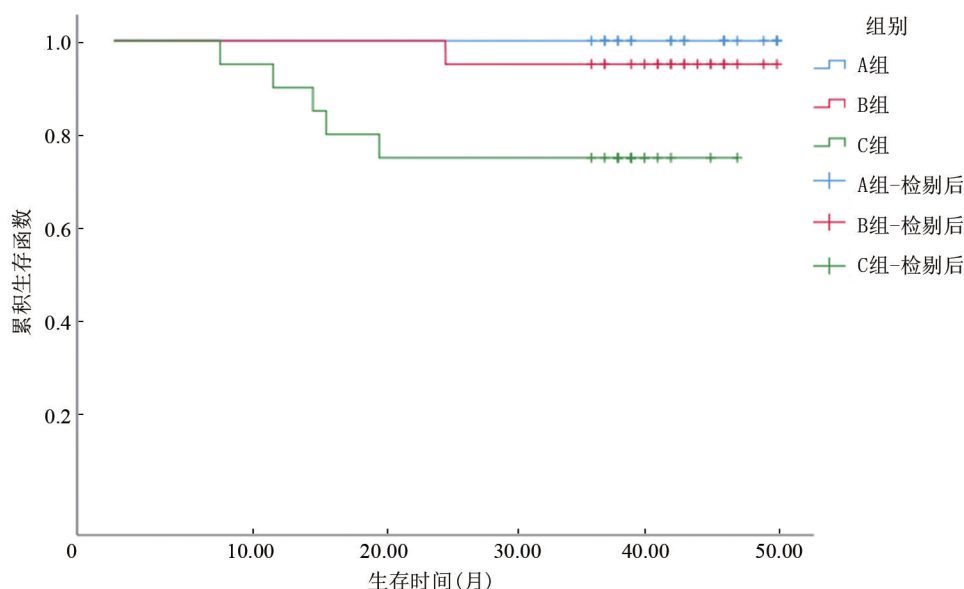


图 1 不同基础肾功能患者 CRT 后生存曲线

3 讨论

临床上心力衰竭合并慢性肾功能不全患者较为常见,相关报道显示约2/3的心力衰竭患者合并肾功能不全^[5],而肾功能不全是导致心力衰竭患者不良预后的主要危险因素。心力衰竭患者肾脏灌注量下降,导致左室收缩功能降低,心输出量减少,继而恶化肾功能;肾功能不全可导致血流回流量增加,加重心脏容量负荷、升高血压,加重心衰病情^[6]。CRT在传统双腔起搏基础上增加左心室起搏,有效恢复了室内同步性,明显改善了心力衰竭患者心功能,降低其病死率和再住院率^[7],但多数研究证实对于基础肾功能不全患者CRT治疗效果远远低于基础肾功能正常患者^[8],目前缺乏不同基础肾功能患者实施CRT治疗的远期疗效和预后研究。本研究随访结果显示,肾功能不全组患者全因死亡率明显高于肾功能正常和肾功能轻度下降患者,中位生存期、3年生存率远远低于肾功能正常和肾功能轻度下降患者,提示肾功能不全是影响心力衰竭患者远期疗效的主要原因。LIN等^[9]对梅奥医疗中心植入CRT装置的482例患者进行为期3年的随访,其中包含接受透析治疗患者,发现GFR<60 mL/(min·1.73 m²)患者3年生存率明显低于肾功能正常患者(57.00% vs 72.00%)。杜鑫等^[10]回顾性分析了51例行CRT治疗患者,其中17例肾功能不全,经过平均31.4个月随访,发现肾功能不全患者全因死亡率明显高于肾功能正常患者,回归分析显示肾功能不全增加0.947倍全因死亡和因心衰住院风险。本研究近期疗效比对照分析结果显示,CRT对肾功能正常患者治疗效果确切,A组患者术后1~6个月LVEF逐渐增加,LVESV、血清BNP、NYHA心功能分级逐渐降低,提示CRT可明显逆转左室重构。B组患者治疗后心功能也得到明显改善,各指标与A组比较差异无统计学意义,提示对于轻度肾功能下降患者实施CRT治疗同样具有较好的临床疗效,分析原因为该类患者肾功能处于代偿期,肾功能对CRT治疗反应较好。B组患者治疗后GFR明显增加,说明患者肾功能随着心功能的改善逐渐恢复,提示CRT对于轻度肾功能下降患者可能获得的临床收益最大。而中重度肾功能不全患者虽在治疗1个月后

心功能出现明显改善,但术后6个月时出现心功能下降,且GFR无明显改善,分析原因为CRT治疗急性期阶段心功能和血流动力学的改善使肾功能得到短期改善,但此类患者肾功能已经处于失代偿期,肾功能出现不可逆的损害,因此CRT并不能从根本上改善肾功能,远期疗效较差。提示临床对于肾功能中重度不全的心力衰竭患者实施CRT治疗时应慎重考虑利弊。

综上所述,本研究结果证实CRT术前基础肾功能对心力衰竭患者近远期疗效影响较大,术前监测肾功能有助于指导CRT治疗。对于轻度肾功能不全患者应早期实施CRT治疗,而对于中重度肾功能不全患者应综合考虑患者获益,以降低CRT无反应率。

参考文献

- [1] 程中伟,方全.心脏再同步化治疗的研究进展[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2010,24(6):540-543.
- [2] 张卫泽,惠玲玲,陈永清,等.基础肾功能与心脏再同步化治疗的效果[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2012,26(1):26-28.
- [3] BOERRIGTER G, COSTELLO-BOERRIGTER LC, ABRAHAM WT, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate [J]. J Card Fail, 2008, 14(7): 539-546.
- [4] SHALABY A, EL-SAED A, VOIGT A, et al. Elevated serum creatinine at baseline predicts poor outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2008, 31(5): 575-579.
- [5] SMITH GL, LICHTMAN JH, BRACKEN MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(10): 1987-1996.
- [6] 卢庭义,考国营,苏立.心脏再同步化治疗心力衰竭的Meta分析[J].重庆医科大学学报,2011,36(10):1237-1242.
- [7] ARORA S, AARONES M, AAKHUS S, et al. Peak oxygen uptake during cardiopulmonary exercise testing determines response to cardiac resynchronization therapy [J]. J Cardiol, 2012, 60(3): 228-235.
- [8] 刘雄伟,吴泽,许瑞环,等.肾功能不全对心脏再同步化治疗心衰患者预后的影响[J].现代诊断与治疗,2016,27(11):2094-2095.
- [9] LIN G, GERSH BJ, GREENE EL, et al. Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy [J]. Eur Heart J, 2011, 32(2): 184-190.
- [10] 杜鑫,王玉堂,单兆亮,等.肾功能不全对心脏再同步化治疗心衰患者预后的影响[J].解放军医学院学报,2014,35(5):413-415,462.

(收稿日期:2019-04-28)