

# 评估心力衰竭预后几种方法的比较

柴熙晨综述 张凤如审校

**【摘要】** 心力衰竭是各种心脏疾病的终末期表现,在预后的评估方面相继有峰心肌氧耗量法、心衰生存评分、西雅图心衰模型、MUSIC 风险评分等应用于临床。该文对几种心衰评分方法进行比较,分析它们各自的优势与不足,旨在找出最适合当前我国临床使用的方法。

**【关键词】** 评分方法;心力衰竭;预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.006

## 1 心衰生存评分(heart failure survival score, HFSS)

HFSS 针对心脏供体稀缺的状况,以筛选出最合适的心脏移植受体为目的,由 Aaronson 等<sup>[1]</sup>在 1997 年提出。模型的推导样本来自同一家医院的 268 例非卧床心力衰竭患者(年龄 $<70$  岁, LVEF $\leq 40\%$ )的 80 种临床特征数据。通过应用 Kaplan-Meier 方法和对数秩检验,选择可能重要的单因素预测因子,再与先前研究已认可的其他重要变量一起,置于单因素和多因素 Cox 风险模型中分析。为探索各变量间关系,计算了斯皮尔曼相关系数。最终的多元比例风险生存模型包括侵入性模型(8 变量)和非侵入性模型(7 变量)。侵入性模型多加入了右心导管术获取的肺毛细血管楔压(PCWP)变量,但并没有因此获得统计学上的优势。

非侵入性模型的变量(系数)包括:缺血性心脏病(0.0693),左室射血分数( $-0.0464$ ),血清钠( $-0.0470$ ),静息心率(0.022),室内传导阻滞(0.608),峰心肌氧耗量( $-0.0546$ ),平均静息血压( $-0.0255$ )。各变量值(有缺血性心脏病、室内传导阻滞,值为 1,无则为 0)乘以其系数,再求和的绝对值即为 HFSS。HFSS $\geq 8.10$ ,患者处于低危,无事件生存率高于预测的移植后生存率;HFSS 7.20 $\sim 8.09$ ,患者处于中危,发生结果事件(死亡或紧急移植)的风险 5 倍于低危;HFSS $\leq 7.19$ ,患者处于高危,发生结果事件的风险是低危患者的 12 $\sim 21$  倍。中、高危患者均急需在 1 年内完成心脏移植。

HFSS 的验证模型由另一家医疗中心的 199 例心衰患者的数据构成。通过计算 1 年生存率的曲线下面积(AUC)和 c 指数,决定模型的辨别力。

HFSS 主要用于筛选出低危患者,安全地推迟

移植,而中、高危患者则急需接受移植,以保证稀有的心脏供体合理利用,提高心衰患者的生存率。由于提出时间较早, HFSS 的推导和验证模型中使用  $\beta$  受体阻滞剂的比例很低(均为 10%左右)。尽管如此,在广泛应用  $\beta$  受体阻滞剂的年代, HFSS 依然适用<sup>[2]</sup>。HFSS 从低危进展至中、高危,生存率下降;从中、高危提升至低危,生存率上升,若同时应用  $\beta$  阻滞剂,1 年生存率达 89%,可与心脏移植后生存率(84%)相似<sup>[3]</sup>。这对调整心衰治疗方案,检验心衰治疗效果等均有重要意义。HFSS 的不足之处在于获得峰心肌氧耗量必须依赖踏车试验,该检查较为复杂,现已很少使用。此外, HFSS 的计算也较为繁琐。

## 2 西雅图心衰模型(Seattle heart failure model, SHFM)

SHFM 是为预测心衰患者的 1 $\sim 3$  年生存率而建立,使用参数包括疾病状态,治疗及实验室检查数据<sup>[4]</sup>。该模型的推导样本来自氨氯地平试验(PRAISE1)的资料库。SHFM 分数等于多元模型中各变量乘以其  $\beta$  系数,再求和的值。

SHFM 的验证样本数目庞大,包括 ELITE2 (Evaluation of Losartan in the Elderly), Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), UW (University of Washington), RENAISSANCE (Randomized Enbrel North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines), IN-CHF (Italian Heart Failure Registry) 5 个心衰患者队列资料。每个研究样本,在十分位上(小一些的样本在五分位上)对比预测生存率与实际(Kaplan-Meier)生存率,计算相关系数及评估标准误。通过 1、2、3 年预测生存率与实际生存率的比较,确定模型的准确性。模型的分辨能力则由各数据集及总数据集的受试者操作特征曲线(ROC)AUC 决定。结果显示, SHFM 的预测值精确,1 年生存率预测值与 5 个不同队列的实际值

相比分别为:90.5%对88.5%;86.5%对86.5%;83.8%对83.3%;90.9%对91.0%;89.6%对86.7%。全部 ROC 的 AUC 为 0.729 (95% CI: 0.714~0.744)。

评估生存率的公式包含了 14 个连续变量和 10 个分类变量:年龄、性别、NYHA 分级、体重、射血分数、收缩压、缺血性心肌病;ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂、ARB、他汀类、别嘌呤醇、醛固酮拮抗剂;利尿剂及剂量;Hgb、淋巴细胞百分比、尿酸、总胆固醇、血清钠、QRS 间期;双心室起搏、ICD、双心室 ICD。因特网提供网络版、单机版、掌上电脑版 SHFM 计算器的使用或下载,只需输入各变量数据,即可得到预测生存率,还能比较在患者的治疗方案中加入(或减少)药物或装置引起的生存率改变。

相比其他评分模型,SHFM 验证样本大(9 942 例),范围广(46 个不同国家,年龄跨度 14~100 岁,EF 值 1%~75%,NYHA 分级 I~IV),保证了其广泛适用性和准确性。提出了日利尿剂剂量/每千克体重这一死亡率强预测因子。多种版本的 SHFM 计算器,可满足不同需求方便地预测生存率,直观判断药物或装置的作用以调整治疗方案,还可让不愿配合治疗的患者认识到治疗的预期价值,起到教育目的。此外,不同 SHFM 分数的患者人群死因构成百分比不同,SHFM 为 0 分时,主要为猝死(87.5%),而 SHFM 为 4 分时,泵衰竭是主要死因(66.7%)<sup>[5]</sup>。根据 SHFM 分数推测最可能的死亡方式,可以帮助决策治疗方案。SHFM 也有一些不足之处,比如太过依赖设备,会限制其在不发达地区的使用;输入较多参数,操作繁琐;没有划分高低危患者的确切标准,临床上往往根据不同的危险分层予以不同治疗及监测强度,而并不是特别关心生存率的精确值。由 SHFM 计算器可以得出 ACEI 与 ARB 合用效果更好的结论,这也得到了 Val-HeFT<sup>[6]</sup>及 CHARM<sup>[7]</sup>试验的支持。但是,ON-TARGET 研究<sup>[8]</sup>表明,替米沙坦与雷米普利合用与单用雷米普利比较,并未使主要联合终点事件进一步降低,反而使低血压、肾功能和心绞痛恶化,因心绞痛住院和需要血管重建术事件有所增加。在可以应用  $\beta$ 阻滞剂的情况下,并不推荐 ACEI 与 ARB 合用。SHFM 也许可以准确估计某一治疗或是装置带来的益处,却不能评估加上这项治疗是否安全。

### 3 MUSIC 风险评分

2009 年 3 月发表的 MUSIC 风险评分是目前最新的心衰预后评分方法<sup>[9]</sup>。研究队列由 992 例连续

的无需卧床的心衰患者组成,全部按照指南进行治疗,其中还包括 224 例射血分数保留(EF $\geq$ 45%)的心衰患者,前瞻性随访的中位时间为 44 个月。研究的主要终点是心源性死亡,次要终点是全因死亡,泵衰竭和猝死。对于每个终点,以 P 值 $<0.05$ 作为包含或剔除的标准,正向逐步选取,建立 Cox 比例风险模型。最终的 4 个模型含有 10 个相同的独立预测因素的若干种组合。任一模型中的各变量乘以其  $\beta$ 系数后求和即为 MUSIC 风险分。经简化只需将  $\beta$ 系数乘以 10(猝死风险评分为 11)后约为整数,患者的病情每与一项独立预测因素相符,便的到相应的整数分,再相加得到总分即可(见表 1)。MUSIC 评分的范围是 0~40,以 20 为临界点区分出高、低危两个子集,高危人群( $>20$ )的心源性死亡风险 4 倍于低危组。

表 1 MUSIC 风险评分

	全因死亡	心源性死亡	泵衰竭死亡	猝死
既往动脉粥样硬化血管事件	3	3		8
左房大小 $>26\text{mm}^2$	8	9	9	11
LVEF $\leq 35\%$	5	5	5	
房颤	3			
左束支阻滞或心室内传导阻滞				7
非持续性室速和频发室早	3	4		7
肾小球滤过率 $<60\text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$	4	4	5	
血清钠 $\leq 138\text{ mEq/L}$	3	3	4	
NT-proBNP $>1,000\text{ ng/L}$	7	7	10	7
肌钙蛋白阳性	4	5	7	

在实际应用中,心源性死亡评分将作为主要的评分系统,泵衰竭和猝死评分不直接使用,只用于心源性死亡评分 $>20$ 的高危患者,以预测其是否有泵衰竭或猝死倾向,可起到类似 SHFM 辅助制定治疗方案的作用。尽管研究人员给出了评分与具体死亡率相对应的图表,但在一般情况下,判断评分是否 $>20$ 的方法已足够。高危人群应处于严密的随访监测之中。

MUSIC 评分是一种重要的估计死亡风险的评判标准,其预测因子皆可由临床常规检查获得,方便廉价,且均为客观指标。研究对象也包含了部分射血分数保留的心衰患者。重要的是引入了 NT-proBNP 和肌钙蛋白等新的生物标志物,并得到了相关研究的支持<sup>[10,11]</sup>。MUSIC 评分的主要不足是没有独立的验证样本,其在非推导样本人群中的

适用性还需要进一步的研究来支持。

#### 4 其他评分方法

上世纪 90 年代初, Mancini 等<sup>[12]</sup>提出了评价心衰患者心脏移植最佳时机的峰心肌氧耗量(Peak  $\text{VO}_2$ )方法。Peak  $\text{VO}_2 > 14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的患者被认为处于低危, 可以安全的推迟移植; 而峰心肌氧耗  $< 14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的患者则有 52% 在 1 年内死亡或是接受了紧急移植。然而, 有后续研究表明, 在广泛应用  $\beta$ -阻断剂的当代, 单独的 Peak  $\text{VO}_2$  的评估表现不如 HFSS<sup>[2,13,14]</sup>, 依赖踏车试验也限制了其临床应用。

6 min 步行试验(6 minute walking test, 6MWT)运动量接近患者日常活动量, 可客观反映患者实际活动能力, 是运动量较小的次极量运动试验, 不需要特殊设备, 方法简单、易行、重复性及安全性均较好<sup>[15]</sup>。多个研究证明了 6MWT 距离能够独立预测心衰患者的预后<sup>[16,17]</sup>。Zugck 等<sup>[18]</sup>发现, 通过 6MWT 得到的次最大运动耐量, 能够提供与 Peak  $\text{VO}_2$  相似的预测信息, 是简便且廉价的心衰预后评估方法。

#### 5 结语

随着心力衰竭临床治疗观念的转变, 心衰评分的用途也改变了。由于心脏供体的稀缺, 评分更多地用于评估预后, 指导内科治疗。适合当代中国临床使用的心衰预后评分方法应普遍适用于不同年龄和心功能的患者, 区分出不同死亡风险的人群, 且准确、简便、廉价。在以上几种心衰评分方法中, MUSIC 风险评分为较好的选择, 但是, 由于尚缺乏我国的验证样本, 还需要进一步地研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation [J]. *Circulation*, 1997, 95(12): 2660-2667.
- [2] Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(12): 1414-1422.
- [3] Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(6): 734-741.
- [4] Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure[J]. *Circulation*, 2006, 113(11): 1424-1433.
- [5] Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode

- of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model[J]. *Circulation*, 2007, 116(4): 392-398.
- [6] Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(23): 1667-1675.
- [7] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 759-766.
- [8] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15): 1547-1559.
- [9] Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9): 1088-1096.
- [10] Ishii J, Cui W, Kitagawa F, et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(12): 2020-2026.
- [11] Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, et al. Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies[J]. *Heart Vessels*, 2006, 21(6): 344-349.
- [12] Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure[J]. *Circulation*, 1991, 83(3): 778-786.
- [13] Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(11): 1350-1354.
- [14] Green P, Lund LH, Mancini D. Comparison of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for predicting prognosis in women versus men[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(3): 399-403.
- [15] Boxer RS, Wang Z, Walsh SJ, et al. The utility of the 6-minute walk test as a measure of frailty in older adults with heart failure[J]. *Am J Geriatr Cardiol*, 2008, 17(1): 7-12.
- [16] Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction[J]. *JAMA*, 1993, 270(14): 1702-1707.
- [17] Shah MR, Hasselblad V, Gheorgeade M, et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(9): 987-993.
- [18] Zugck C, Krüger C, Dürr S, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(7): 540-549.

(收稿: 2009-12-03 修回: 2010-04-12)

(本文编辑: 丁媛媛)