

· 临床研究 ·

低钠血症对慢性心力衰竭患者近期临床预后的影响^{*}潘波¹, 贾敏¹, 牟海刚¹, 杨成明², 古平¹

(1. 解放军 324 医院心内科, 重庆 400020; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所心内科, 重庆 400042)

摘要:目的 分析低钠血症对心力衰竭患者临床预后的影响。方法 回顾性分析 2006 年 2 月至 2012 年 8 月期间在解放军 324 医院诊疗的 322 例心衰患者, 按照血清钠的浓度分为低钠血症组与正常血钠组, 均为 161 例, 比较分析两组患者的相关临床资料情况。结果 低钠血症组 BNP 水平、住院天数、住院死亡率、再住院率分别较正常血钠组同一心功能患者明显升高($P < 0.05$); 在低钠血症组, 血钠浓度随着心功能的降低而降低($P < 0.05$), 随着血钠浓度的降低而 BNP 水平升高($P < 0.05$), 住院天数及住院死亡率随着心功能的降低而升高($P < 0.05$)。结论 心衰合并低钠血症患者具有心功能差、住院死亡率和再住院率高以及住院时间长的特点。

关键词:心力衰竭; 慢性病; 低钠血症; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)30-3610-02

The influence of hyponatremia on prognosis in hospitalized patients with chronic heart failure^{*}Pan Bo¹, Jia Min¹, Mu Haigang¹, Yang Chengming², Gu Ping¹

(1. Department of Cardiology, No. 324 Hospital of People's Liberation Army, Chongqing 400020, China; 2. Department of Cardiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the influence of hyponatremia on prognosis in hospitalized patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 322 patients with chronic heart failure from Feb, 2006 to Aug, 2012 were retrospectively reviewed and randomly divided into hyponatremia group ($n=161$) and normal serum sodium group ($n=161$). The clinical data of the two groups were compared. **Results** There were significant difference between the two groups in the BNP levels, length of stay, hospital mortality and readmission rates ($P < 0.05$). Serum sodium concentration in hyponatremia group was decreased with the decrease of cardiac function ($P < 0.05$), BNP levels was elevated with the decrease of blood sodium level ($P < 0.05$), days of hospitalization and hospital mortality were increased with the decrease of cardiac function ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with heart failure combined hyponatremia have poor cardiac function, higher in-hospital mortality and readmission rates and longer hospital stay.

Key words: heart failure; chronic disease; hyponatremia; prognosis

心力衰竭是各种心脏疾病终末期的主要临床表现, 其年死亡率高达 50%, 与恶性肿瘤相似。而低钠血症是心力衰竭中最为常见的并发症之一, 其发生率在 5%~30%, 与胃肠淤血食欲下降致饮食摄入不足、限盐饮食、肾滤过量不足或稀释功能障碍、使用排钠利尿剂等密切相关, 往往未引起临床医生足够的重视。然而低钠血症可能与心力衰竭患者的临床预后密切相关, 对患者的危险分层及临床诊疗具有重要的临床意义^[1-3]。本研究旨在系统地分析低钠血症对心力衰竭患者临床预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 2 月至 2012 年 8 月解放军 324 医院诊疗的 322 例心力衰竭患者。其中男 170 例, 女 152 例; 年龄 38~82 岁, 平均 (62.6 ± 8.8) 岁; 心功能分级: II 级 101 例, III 级 113 例, IV 级 108 例; 病因: 缺血性心肌病 156 例, 高血压性心脏病 107 例, 扩张性心肌病 59 例; 并发症情况: 心房颤动 168 例, 糖尿病 87 例, 肺炎 159 例, 慢性阻塞性肺疾病 57 例, 贫血 121 例。按照低钠血症的诊断标准: 血钠 131~135 mmol/L 为轻度低钠血症, 血钠 120~130 mmol/L 为中度低钠血症, 血钠低于 120 mmol/L 为重度低钠血症, 血钠 135~145 mmol/L 为正常血钠。据上本组患者一共有 161 例入院时存

在低钠血症的患者(低钠血症组)及 161 例入院时正常血钠患者(正常血钠组), 其中轻度低钠血症 66 例, 中度低钠血症 53 例, 重度低钠血症 42 例。排除标准: (1) 急性心肌梗死 6 个月内患者; (2) 严重主动脉瓣狭窄; (3) 严重肥厚性梗阻型心肌病患者; (4) 入院时有血流动力学障碍的恶性心律失常; (3) 恶性肿瘤患者; (4) 严重肝肾功能异常患者。

1.2 方法 本研究所有入选者均随访 3 个月, 分析本组患者的一般临床特点、心功能、脑钠肽(BNP)水平、左室射血分数(LVEF)、住院天数、住院死亡率、再住院率情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的比较采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床特点比较 两组患者在年龄、性别、病因等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$); 而低钠血症组的心房颤动、贫血及肺炎例数均较正常血钠组明显增多($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者心功能、BNP 及 LVEF 情况比较 低钠血症组 BNP 较正常血钠组同一心功能患者明显升高($P < 0.05$); 在低钠血症组, 血钠浓度随着心功能的降低而降低($P < 0.05$),

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371363)。 作者简介: 潘波(1976~), 硕士, 主治医师, 主要从事冠心病、心力衰竭方面的研究。

BNP 水平随着心功能的降低而升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者的一般临床特点比较 ($n = 161$)

项目	正常血钠组	低钠血症组	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.9 ± 9.5	62.2 ± 9.1	>0.05
性别(男/女, n/n)	88/73	82/79	>0.05
病因(n)			
缺血性心脏病	74	82	>0.05
高血压性心脏病	57	50	
扩张性心脏病	30	29	
并发症			
心房颤动	52	116	<0.05
糖尿病	44	43	>0.05
慢性阻塞性肺疾病	26	31	>0.05
贫血	33	88	<0.05
肺炎	64	95	<0.05

表 2 两组患者血钠浓度、BNP 及 LVEF 情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 161$)

组别	心功能	n	血钠浓度 (mmol/L)	BNP (ng/L)	LVEF (%)
正常血钠组	Ⅱ级	48	137.3 ± 2.7	201.4 ± 57.8	43.7 ± 4.9
	Ⅲ级	60	138.4 ± 2.5	260.7 ± 63.8 ^b	36.7 ± 2.2
	Ⅳ级	53	142.0 ± 2.9 ^{bc}	411.8 ± 98.5 ^{bc}	31.0 ± 5.7
低钠血症组	Ⅱ级	53	130.3 ± 2.3 ^a	281.9 ± 81.0 ^a	40.6 ± 6.4
	Ⅲ级	53	127.7 ± 3.2 ^{ab}	321.2 ± 103.7 ^{ab}	36.5 ± 6.3
	Ⅳ级	55	120.5 ± 2.7 ^{abc}	582.7 ± 135.7 ^{abc}	31.7 ± 7.4

^a: $P < 0.05$, 与正常血钠组同一心功能级别患者比较; ^b: $P < 0.05$, 与组内Ⅱ级心功能患者比较; ^c: $P < 0.05$, 与组内Ⅲ级心功能患者比较。

2.3 两组患者住院天数、住院死亡率、再住院率的比较 低钠血症组住院天数、住院死亡率、再住院率较正常血钠组同一心功能患者明显升高 ($P < 0.05$)；在低钠血症组，住院天数及住院死亡率随着心功能的降低而升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者住院天数、住院死亡率、再住院率的比较 ($n = 161$)

组别	心功能	n	住院天数 ($d, \bar{x} \pm s$)	住院死亡 [$n(\%)$]	再住院 [$n(\%)$]
正常血钠组	Ⅱ级	48	8.5 ± 2.4	2(4.2)	7(14.6)
	Ⅲ级	60	9.7 ± 3.1	4(6.7)	11(18.3)
	Ⅳ级	53	12.6 ± 4.2 ^{bc}	5(9.4)	11(20.8)
低钠血症组	Ⅱ级	53	11.3 ± 4.3 ^a	6(11.3) ^a	19(35.8) ^a
	Ⅲ级	53	15.8 ± 5.2 ^{ab}	8(15.1) ^a	20(37.7) ^a
	Ⅳ级	55	21.6 ± 7.8 ^{abc}	11(20.0) ^{abc}	22(40.0) ^a

^a: $P < 0.05$, 与正常血钠组同一心功能级别患者比较; ^b: $P < 0.05$, 与组内Ⅱ级心功能患者比较; ^c: $P < 0.05$, 与组内Ⅲ级心功能患者比较。

2.4 两组患者死亡原因分析 正常血钠组 11 例死亡, 低钠血症组 25 例死亡, 两组患者的死亡原因比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者死亡原因分析 [$n(\%)$]

组别	n	急性心力衰竭	恶性心律失常	猝死	其他
正常血钠组	11	6(54.5)	1(9.1)	3(27.3)	1(9.1)
低钠血症组	25	11(44.9)	3(12.0)	9(36.0)	2(8.0)

3 讨论

目前研究表明, 心力衰竭引起的低钠血症多为高血容量性低钠血症, 主要是由于水的潴留远远超过了钠的增加; 另一方面, 心力衰竭引起肾血流量降低, 从而引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、肾远曲小管对钠的排泄减少以及利钠肽减少。这些神经内分泌因子的过度激活, 形成恶性循环, 加重心肌的凋亡, 从而使得心功能进行性恶化^[4-5]。刘英明等^[6]研究发现, 对于住院心力衰竭患者, 血钠每增加 2 mmol/L 或以上, 60 d 内死亡风险降低 14% 左右, 揭示了低钠血症是心力衰竭不良预后的重要信号。

目前众多研究显示, BNP 是心力衰竭患者进行危险分段、诊断、指导治疗和预后的重要临床指标, BNP 水平越高提示心力衰竭程度越重, 也预示着其预后也越差。本研究发现, 低钠血症组 BNP 较正常血钠组同一心功能患者明显升高 ($P < 0.05$)；在低钠血症组, 随着血钠浓度的降低而 BNP 水平升高 ($P < 0.05$)。提示了 BNP 与心力衰竭患者低钠血症密切相关, 至于其具体机制尚需进一步深入研究。

据相关研究发现, 钠离子是心肌细胞舒张及收缩功能的重要因子, 当发生低钠血症时, 心肌细胞的舒张与收缩功能便会下降, 进而加重心力衰竭^[7-8]。低钠血症可导致恶心呕吐、非特异性头痛、嗜睡、肌肉痛性痉挛、神经精神症状、可逆性共济失调、呼吸抑制等一系列临床表现, 同时, 低钠血症还可以导致神经内分泌系统功能失调, 加重心力衰竭病程进展, 形成恶性循环, 形成顽固性心力衰竭, 从而导致住院天数、住院死亡率、再住院率升高, 严重影响患者预后^[9-12]。有报道发现入院时低钠血症是增加住院天数和住院死亡率的独立危险因素, 死亡原因分析发现低钠血症组患者猝死发生率明显高于非低钠血症组, 认为心力衰竭患者低钠血症对其预后的影响并非完全依赖于心功能, 可能与低钠血症本身引起的并发症密切相关^[13-14]。本研究发现, 低钠血症组住院天数、住院死亡率、再住院率分别较正常血钠组同一心功能患者明显升高 ($P < 0.05$)；在低钠血症组, 住院天数及住院死亡率随着心功能的降低而升高 ($P < 0.05$)。证实了低钠血症与心力衰竭患者的预后具有密切联系, 纠正低钠血症可能会逆转患者的不良预后。因此, 对于慢性心力衰竭患者需严密监测血钠浓度, 尽早干预, 避免低钠血症加速心力衰竭的进展, 为临床治疗心力衰竭提供了一个新的思路。

参考文献:

[1] Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK [J]. Eur J Heart Fail, 2002, 4(3): 361-371.

[2] Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 287(12): 1541-1547.

[3] 顾东风, 黄广勇, 何江, 等. 中国心力衰(下转第 3614 页)

mentin 的过度表达还与肝细胞癌、乳腺癌及结肠癌的高度恶性和不良预后有着明显的联系^[9-11];还在 Vimentin 在膀胱癌中表达异常增加^[12]。因此, Vimentin 可能作为评估上皮性肿瘤有无转移的指标之一。

本实验还表明, FOXC2 和 Vimentin 的表达呈正相关, 随着胃癌的恶性程度增高, FOXC2 及 Vimentin 表达均增加, 促进上皮细胞向间质细胞转化。

大量实验表明, EMT 在结肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌等多种癌症的浸润及转移中起着重要作用^[13]。通过本实验发现, FOXC2 及 Vimentin 参与胃癌的 EMT 过程, 促进肿瘤细胞浸润和转移, 这可能为继续探索胃癌发病机制提供了新的思路, 也为胃癌的诊断及预后判断提供了新的指标。

参考文献:

- [1] Filomena A, Saieva C, Lucchetti V, et al. Gastric Cancer surveillance in a high-risk population in Tuscany (Central Italy): preliminary results [J]. *Digestion*, 2011, 84(1): 70-77.
- [2] Meine GC, Rota C, Dietz J, et al. Relationship between cagA-positive helicobacter pylori infection and risk of gastric cancer: a case control study in porto alegre, RS, Brazil [J]. *Arq Gastroenterol*, 2011, 48(1): 41-45.
- [3] Savagner P. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenomenon [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 7): S89-S92.
- [4] Kokkinos MI, Wafai R, Wong MK, et al. Vimentin and epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer—observations in vitro and in vivo [J]. *Cells Tissues Organs*, 2007, 185(1-3): 191-203.
- [5] 洪伦. 上皮-间质转化及相关 microRNA 分子与肿瘤的恶性行为的研究进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(9): 725-730.

(上接第 3611 页)

- 竭流行病学调查及其患病率 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(1): 3-6.
- [4] Sica DA. Hyponatremia and heart failure—treatment considerations [J]. *Congest Heart Fail*, 2006, 12(1): 55-60.
- [5] Ali SS, Olinger CC, Sobotka PA, et al. Loop diuretics can cause clinical natriuretic failure: a prescription for volume expansion [J]. *Congest Heart Fail*, 2009, 15(1): 1-4.
- [6] 刘英明, 朱智明, 杨晔. 精氨酸加压素受体拮抗剂在心力衰竭治疗中的应用前景 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(7): 678-680.
- [7] 高伟, 王士雯, 赵玉生. 脑钠肽前体 N 末端片段在心血管病研究应用中的现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(8): 759-761.
- [8] Gegenhuber A, Muller T, Firlinger F, et al. Time course of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP change in patients with decompensated heart failure [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(2): 454.
- [9] Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 167(18): 1998-2005.

- [6] Hayashi H, Sano H, Seo S, et al. The Foxc2 transcription factor regulates angiogenesis via induction of integrin beta3 expression [J]. *J Biological Chem*, 2008, 283: 23791-23800.
- [7] 彭晓初, 邹大进. 脂肪组织 FOXC2 表达水平与肥胖和胰岛素抵抗的关系 [J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(6): 614-618.
- [8] Mani SA, Yang J, Brooks M, et al. Mesenchyme forkhead 1 (FOXC2) plays a key role in metastasis and is associated with aggressive basal-like breast cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(24): 10069-10074.
- [9] 周顺, 贾筱琴, 喻春钊, 等. 上皮间质转化相关蛋白在肝细胞肝癌组织中的表达鉴定及其小分子 RNA 表达谱的研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(1): 68-71.
- [10] Dandachi N, Hauser-Kronberger C, Moré E, et al. Co-expression of tenascin-C and vimentin in human breast Cancer cells indicates phenotypic transdifferentiation during tumour progression: correlation with histopathological parameters, hormone receptors, and oncoproteins [J]. *J Pathol*, 2001, 193(2): 181-189.
- [11] 吴共发, 胡洁, 王雅娟, 等. 结直肠癌与其淋巴结转移癌及结直肠癌细胞上皮-间质转化的对比研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(4): 251-255.
- [12] Baumgart E, Cohen MS, Silva Neto B, et al. Identification and prognostic significance of an epithelial-mesenchymal transition expression profile in human bladder tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1685-1694.
- [13] Sabbah M, Emami S, Redeuilh G, et al. Molecular signature and therapeutic perspective of the epithelial-to-mesenchymal transitions in epithelial cancers [J]. *Drug Resist Updat*, 2008, 11(4-5): 123-151.

(收稿日期: 2013-05-18 修回日期: 2013-08-25)

- [10] Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, et al. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure [J]. *Heart*, 2004, 90(10): 1137-1143.
- [11] Goldsmith SR. Hyponatremia in heart failure: time for a trial [J]. *J Card Fail*, 2013, 19(6): 98-100.
- [12] Rusinaru D, Buiciuc O, Leborgne L, et al. Relation of serum Sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3): 405-410.
- [13] Klein L, Oconnor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum Sodium is associated with increased short term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the OPTIME-CHF study [J]. *Circulation*, 2005, 111(19): 2454-2460.
- [14] Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum Sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(8): 980-988.

(收稿日期: 2013-05-25 修回日期: 2013-06-19)