

E/e'比值与射血分数改善型心衰患者预后的相关性研究

马玉骁, 刘立春, 高娟, 曹丽华, 朱娟娟, 王燕, 张文忠*

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月25日; 录用日期: 2023年6月19日; 发布日期: 2023年6月27日

摘要

目的: 探讨E/e'比值在射血分数改善型心力衰竭(HFimpEF)患者中的预后价值。方法: 收集2019年1月~2022年1月因HFrEF在青岛大学附属医院心血管内科住院的患者。根据心力衰竭类型的不同, 将患者分为HFrEF组(LVEF \leq 40%, 120例)和HFimpEF组(LVEF > 40%, 104例)。收集患者的一般临床资料、化验和超声心动图结果、治疗情况。随访统计患者心衰再住院及全因死亡的复合终点事件。结果: 共纳入患者224例, 平均年龄 70.56 ± 9.67 岁, 女性73例(32.6%); HFrEF组120例(53.6%), HFimpEF组104例(46.4%)。入院时, 两组患者LVEF差异无统计学意义($P > 0.05$)。HFrEF组e'较HFimpEF组小, E/e'、左室舒张末内径、左室收缩末内径较HFimpEF组大(P 均 < 0.05)。1年随访时HFimpEF组LVEF、e'较HFrEF组大, E/e'、左室舒张末内径、左室收缩末内径较HFrEF组小(P 均 < 0.05)。HFimpEF组心衰再住院及全因死亡的复合终点事件低于HFrEF组($P < 0.001$)。在HFimpEF患者中, 当E/e' > 10.6 (Log-Rank $P = 0.014$)时, 心衰再住院及全因死亡复合终点发生率显著增加。结论: E/e'比值与HFimpEF患者预后相关, 可作为HFimpEF患者预后的独立预测因子。高E/e'比值的HFimpEF患者心衰再住院及全因死亡的复合终点发生率显著增加。因此, 临床上要重点关注此类患者。

关键词

E/e', HFimpEF, 预后, 舒张功能

A Study on the Correlation between E/e' Ratio and Prognosis in Heart Failure Patients with Improved Ejection Fraction

Yuxiao Ma, Lichun Liu, Juan Gao, Lihua Cao, Juanjuan Zhu, Yan Wang, Wenzhong Zhang*

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 25th, 2023; accepted: Jun. 19th, 2023; published: Jun. 27th, 2023

*通讯作者 Email: xxmczwz@qdu.edu.cn

文章引用: 马玉骁, 刘立春, 高娟, 曹丽华, 朱娟娟, 王燕, 张文忠. E/e'比值与射血分数改善型心衰患者预后的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10117-10123. DOI: 10.12677/acm.2023.1361415

Abstract

Objective: To investigate the prognostic value of E/e' ratio in HFimpEF. **Methods:** Patients hospitalized for HFrEF in the Department of Cardiology of the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2019 to January 2022 were collected. According to the different types of heart failure, the patients were divided into HFrEF group (LVEF \leq 40%, 120 cases) and HFimpEF group (LVEF $>$ 40%, 104 cases). The general clinical data, laboratory and echocardiographic results, and treatment of the patients were collected. Patients were followed up for the composite endpoint events of heart failure rehospitalization and all-cause death. **Results:** A total of 224 patients were enrolled, with an average age of 70.56 ± 9.67 years and 73 (32.6%) were female. There were 120 patients (53.6%) with HFrEF and 104 patients (46.4%) with HFimpEF. At admission, there was no significant difference in LVEF between the two groups ($P > 0.05$). In HFrEF group, e' was smaller than that in HFimpEF group, while E/e', left ventricular end-diastolic diameter and left ventricular end-systolic diameter were larger than those in HFimpEF group (all $P < 0.05$). At 1-year follow-up, LVEF and e' in HFimpEF group were higher than those in HFrEF group, and E/e', left ventricular end-diastolic diameter and left ventricular end-systolic diameter were lower than those in HFrEF group (all $P < 0.05$). The composite endpoint events of rehospitalization for heart failure and all-cause death were significantly lower in the HFimpEF group than in the HFrEF group ($P < 0.001$). In HFimpEF patients, when $E/e' > 10.6$ (log-Rank $P = 0.014$), the composite endpoint of HF rehospitalization and all-cause death were significantly increased. **Conclusions:** The E/e' ratio is associated with the prognosis of patients with HFimpEF, and can be used as an independent predictor of the prognosis of patients with HFimpEF. The composite endpoint of HF rehospitalization and all-cause death were significantly increased in HFimpEF patients with high E/e' ratio. Therefore, clinical attention should be paid to such patients.

Keywords

E/e', HFimpEF, Prognosis, Diastolic Function

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

临床上射血分数减低型心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者,在接受治疗后,左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)可出现改善甚至恢复正常的情况。由此产生了射血分数改善型心力衰竭(heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF) [1]这一概念。有研究表明, HFimpEF 患者 LVEF 的升高与心脏功能的改善可能是不一致的,此类患者仍有左心室功能下降和心脏不良事件发生的风险,尤其是在终止指南指导的药物疗法(guideline directed medical therapy, GDMT)后[2]。

HFimpEF 的概念主要侧重于以 LVEF 升高为特征的左室收缩功能,较少关注左室的舒张功能。早期研究表明,在心功能受损后,即使收缩功能完全恢复,舒张功能障碍仍难以恢复正常[3] [4]。由此我们提出,左室舒张功能可能是 HFimpEF 患者重要的预后因素。超声心动图评估的 E 峰(舒张早期二尖瓣血流峰值速度)、e' (舒张早期二尖瓣环峰值速度)、E/e' 比值与左室充盈压相关,是临床诊断左室舒张功能的重要指标。在这项研究中我们调查了 HFimpEF 患者的临床特征、预后以及左室舒张功能的特点,以期临床工作提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集 2019 年 01 月~2022 年 01 月因 HFrEF 在青岛大学附属医院心血管内科住院的患者。

纳入标准：1) 符合心衰诊断标准[5]：有呼吸困难、疲劳或活动耐力下降的表现；有液体潴留体征；心脏彩超显示存在心脏结构和/或功能异常；利钠肽水平升高：N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP) > 125 ng/L；2) 符合纽约心脏学会心功能分级标准(NYHA)，心功能 II~IV 级；3) 入院首次心脏彩超 LVEF ≤ 40%；4) 出院后规律门诊随访，分别于 3、6、12 个月时行心脏彩超复查。5) 年龄 ≥ 18 岁。

排除标准：1) 急性心肌梗死；2) 器质性瓣膜性心脏病、瓣膜手术；3) 严重二尖瓣环钙化；4) 先天性心脏病、扩张性心肌病、风湿性心脏病或肥厚型心肌病失代偿期；5) 冠状动脉搭桥术；6) 过去 6 个月内植入过心脏再同步化装置；7) 急性肺栓塞等引起非心源性肺充血的疾病；8) 除心血管疾病外任何预后不良的危及生命的疾病；9) 失访的患者。

2.2. 临床资料的收集及分组

通过医渡云大数据平台收集患者的一般临床资料、化验和超声心动图结果、治疗情况。超声心动图数据经胸测量获得，严格按照超声心动图检查指南[6]，由经验丰富的专职心脏超声医师进行检测。

首次超声心动图检查在入院后进行，出院后 3~12 个月之间完成超声心动图复查。根据患者心力衰竭类型的不同，分为 HFrEF 组(LVEF ≤ 40%)和 HFimpEF 组(LVEF > 40%)。

2.3. 随访和终点事件

对入选的 224 例患者以门诊、再入院病历查询及电话询问的方式进行随访，统计心衰再住院及全因死亡的复合终点事件。随访截止时间 2022 年 12 月 31 日。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS26.0 对研究数据进行统计学分析，连续变量正态分布时以均值 ± 标准差表示，非正态分布的连续变量用中位数表示。根据 ROC 曲线的最高 AUC 的截止值将符合条件的患者分为两组。采用 Kaplan-Meier 生存分析法绘制两组患者 1 年复合终点事件的生存曲线，并以 Log-Rank 检验两组有无统计学意义，P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

共纳入患者 224 例，平均年龄 70.56 ± 9.67 岁，女性 73 例(32.6%)；HFrEF 组 120 例(53.6%)，HFimpEF 组 104 例(46.4%)。两组间比较，HFimpEF 组患者更年轻，女性比例高，入院收缩压与舒张压较高(P 均 < 0.05)；HFrEF 组患者中吸烟比例较高，陈旧性心梗和房颤比例较高，NT-proBNP 较高(P 均 < 0.05)(表 1)。

Table 1. General data

表 1. 一般资料

	总计(n = 224)	HFrEF (n = 120)	HFimpEF (n = 104)	P 值
年龄(岁)	70.56 ± 9.67	71.83 ± 8.25	69.09 ± 10.93	0.034
女性(%)	73 (32.6)	32 (26.7)	41 (39.4)	0.042
BMI	24.56 ± 4.03	24.45 ± 3.82	24.69 ± 4.28	0.655

Continued

吸烟(%)	85 (37.9)	53 (44.2)	32 (30.8)	0.039
饮酒(%)	47 (21.0)	30 (25.0)	17 (16.3)	0.113
收缩压(mmHg)	132.02 ± 20.93	127.46 ± 22.77	137.28 ± 17.24	<0.001
舒张压(mmHg)	76.64 ± 14.20	72.58 ± 14.06	81.33 ± 12.90	<0.001
心肌梗死病史(%)	82 (36.6)	70 (58.3)	12 (11.5)	<0.001
心房颤动(%)	46 (20.5)	32 (26.7)	14 (13.5)	0.015
高血压(%)	161 (71.9)	87 (72.5)	74 (71.2)	0.823
糖尿病(%)	69 (30.8)	42 (35.0)	27 (26.0)	0.144
高敏肌钙蛋白 T (μg/L)	0.098 ± 0.157	0.093 ± 0.066	0.104 ± 0.220	0.589
NT-proBNP (pg/ml)	3749.33 ± 2062.58	4260.36 ± 2500.29	3169.50 ± 1178.22	<0.001
药物治疗				
ACEI/ARB/ARNI (%)	172 (76.8)	87 (72.5)	85 (81.7)	0.103
β受体阻滞剂(%)	203 (90.6)	110 (91.7)	91 (87.5)	0.306
SGLT-2 (%)	160 (71.4)	87 (72.5)	73 (70.2)	0.703
螺内酯(%)	177 (79.0)	95 (79.2)	82 (78.8)	0.953

3.2. 心脏彩超相关参数比较

入院时, HFrEF 组 e' 较 HFimpEF 组小, E/e' 、左室舒张末内径、左室收缩末内径较 HFimpEF 组大(P 均 < 0.05)。两组 LVEF 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1 年随访时 HFimpEF 组 LVEF、 e' 较 HFrEF 组大, E/e' 、左室舒张末内径、左室收缩末内径较 HFrEF 组小(P 均 < 0.05) (表 2)。

Table 2. Echocardiographic features

表 2. 超声心动图特征

	总计(n = 224)	HFrEF (n = 120)	HFimpEF (n = 104)	P 值
入院超声心动图				
LVEF (%)	30.60 ± 5.51	30.71 ± 5.12	30.48 ± 5.95	0.758
e' (mm/s)	54.43 ± 15.75	50.76 ± 16.17	57.61 ± 14.73	0.001
E/e'	19.55 ± 6.69	21.99 ± 7.86	17.43 ± 4.54	<0.001
左室舒张末内径(mm)	62.20 ± 7.17	64.76 ± 8.61	59.98 ± 4.63	<0.001
左室收缩末内径(mm)	50.75 ± 9.13	52.83 ± 11.67	48.96 ± 5.62	0.001
随访超声心动图				
LVEF (%)	40.45 ± 10.75	31.87 ± 5.04	50.36 ± 5.99	<0.001
e' (mm/s)	48.03 ± 15.01	42.20 ± 13.52	54.75 ± 13.85	<0.001
E/e'	12.83 ± 4.11	15.22 ± 32.49	10.07 ± 3.17	<0.001
左室舒张末内径(mm)	56.99 ± 4.71	58.26 ± 5.22	55.53 ± 3.53	<0.001
左室收缩末内径(mm)	44.87 ± 9.48	49.37 ± 10.18	39.67 ± 4.91	<0.001

3.3. 影响 HFimpEF 患者预后的因素

中位随访时间 297 (IQR 118~412)天, 28 例(12.5%)患者死亡, 其中 HFrEF 组 21 例(17.5%), HFimpEF 组 7 例(6.7%)。共有 74 例(33.0%)患者出现心衰再住院和全因死亡的复合终点事件, 其中 52 例(43.3%) HFrEF 患者, 22 例(21.2%) HFimpEF 患者。HFimpEF 组死亡率及复合终点发生率低于 HFrEF 组(P 均 < 0.001)。COX 回归分析显示, 在调整了年龄、性别后, 1 年随访时 E/e' 比值仍是 HFimpEF 复合终点的独立影响因素(表 3、表 4、图 1)。

Table 3. Comparison of hospitalization rate and mortality rate

表 3. 住院率、死亡率比较

	总计(n = 224)	HFrEF (n = 120)	HFimpEF (n = 104)	P 值
死亡(%)	28 (12.5)	21 (17.5)	7 (6.7)	<0.001
复合终点(%)	74 (33.0)	52 (43.3)	22 (21.2)	<0.001
e' (mm/s)	18.01 ± 4.31	42.20 ± 13.52	54.75 ± 13.85	<0.001
E/e'	0.56 ± 0.23	15.22 ± 32.49	10.07 ± 3.17	<0.001

Table 4. Cox proportional hazards model for composite endpoint

表 4. 复合终点的 Cox 比例风险模型

	未调整			调整后		
	P 值	HR	95%可信区间	P 值	HR	95%可信区间
E/e'	0.003	1.279	1.089~1.501	0.003	1.282	1.091~1.506
e' (mm/s)	0.331	1.169	0.853~1.603	0.308	1.182	0.857~1.632
LVEF (%)	0.301	0.963	0.897~1.034	0.316	0.963	0.895~1.037

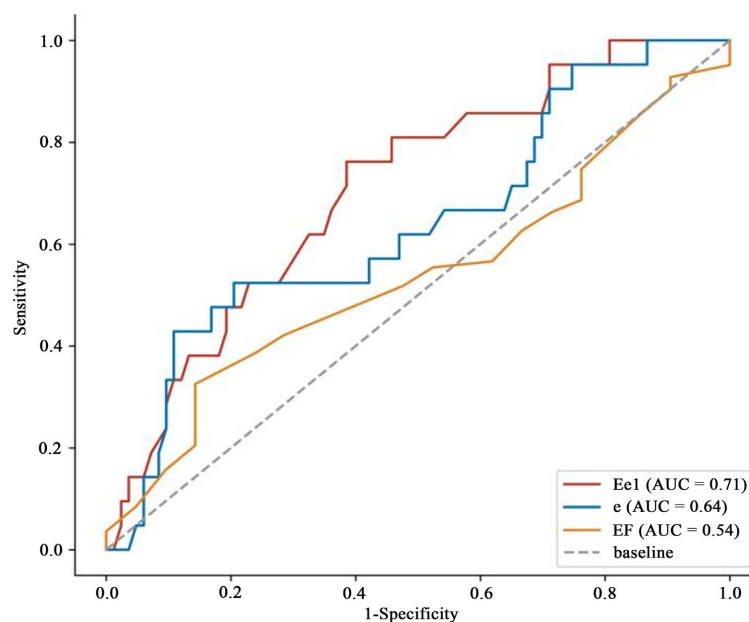


Figure 1. ROC curve

图 1. ROC 曲线

HFimpEF 患者 1 年随访后 ROC 曲线示: E/e' 比值拥有最大的 ROC 曲线下面积(AUC = 0.71)。根据最大约登指数(0.38)得出 E/e' 比值的最佳阈值 10.6 (AUC = 0.71, 灵敏度 = 0.76, 特异度 = 0.61)。据此将 HFimpEF 患者分为高 E/e' 比值组(E/e' > 10.6)和低 E/e' 比值组(E/e' ≤ 10.6)。Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高 E/e' 比值组的复合终点发生率显著高于低 E/e' 比值组。根据 Log-Rank 秩和检验结果, 认为不同分组的患者生存时间存在显著性差异。在 HFimpEF 患者中, 当 E/e' > 10.6 (Log-Rank P = 0.014)时, 心衰再住院及心血管全因死亡发生率显著增加(图 2)。

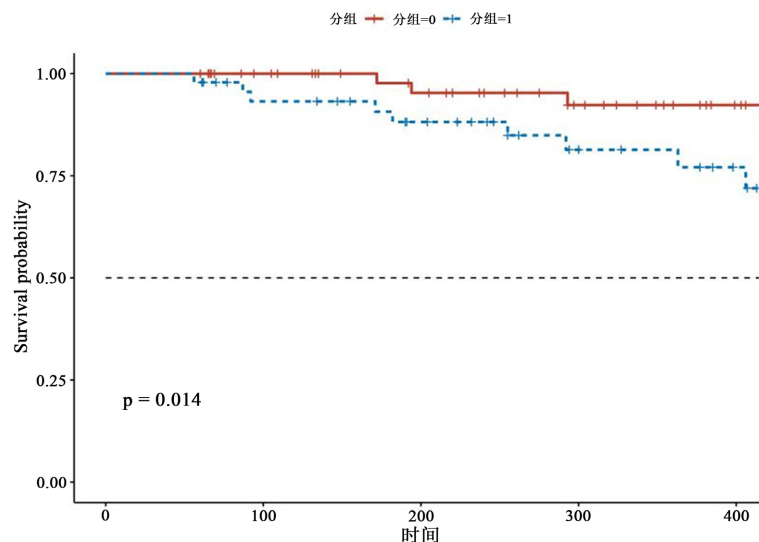


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve. (Group 0: E/e' ≤ 10.6, Group 1: E/e' > 10.6)
图 2. Kaplan-Meier 生存曲线。(分组 0: E/e' ≤ 10.6, 分组 1: E/e' > 10.6)

4. 讨论

长期以来国内外研究者对心衰患者左心室的收缩功能研究较多, 从而忽略了左心室舒张功能的研究。目前关于心力衰竭的诊断、分类还是通过 LVEF 作为主要依据。随着医疗技术的发展进步, 越来越多的心衰患者 LVEF 在治疗后出现改善。虽然 HFimpEF 患者预后及生活质量比 HFrfEF 患者更好, 但是其仍有心衰复发的风险[7] [8] [9]。左心室舒张功能被认为是心力衰竭患者预后的重要因素[10] [11] [12] [13]。左室舒张功能是否与 HFimpEF 患者预后相关, 鲜有报道。

LVEF 曾被认为是心衰患者最具预后意义的指标[14]。在本研究的 HFimpEF 患者中, E/e' 比值在 ROC 曲线中显示出与复合终点的最高 AUC 且明显高于 LVEF。COX 回归分析显示, 在调整了年龄、性别等因素后, 1 年随访时 E/e' 比值仍是 HFimpEF 复合终点的独立影响因素。由此我们认为 E/e' 比值可能是反映 HFimpEF 患者预后更好的指标。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示 E/e' > 10.6 (Log-Rank P = 0.014)时, 心衰再住院及心血管全因死亡发生率显著增加。Takada 等[15]研究发现高 E/e' 比值的改善型心衰患者预后较差, 与本研究的结果一致。因此, 监测 E/e' 比值可能是 HFimpEF 患者未来心衰再住院及全因死亡复合终点的有用风险分层工具。

本研究不足之处在于样本量较少, 结果可能存在一定的偏移。因此, 后续需要在更大样本中进行更为深入的研究。

参考文献

- [1] Heidenreich, P., Bozkurt, B., Aguilar, D., *et al.* (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart

- Failure. *Journal of Cardiac Failure*, **28**, 810-830. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.009>
- [2] Bpha, B., Rw, A., Aslba, B., *et al.* (2019) Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy (TRED-HF): An Open-Label, Pilot, Randomised Trial. *The Lancet*, **393**, 61-71.
- [3] Ruppert, M., Korkmaz-Icöz, S., Loganathan, S., *et al.* (2019) Incomplete Structural Reverse Remodeling from Late-Stage Left Ventricular Hypertrophy Impedes the Recovery of Diastolic but Not Systolic Dysfunction in Rats. *Journal of Hypertension*, **37**, 1200-1212. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002042>
- [4] Yu, Y., Matsuura, K., Sasaki, D., *et al.* (2021) Assessment of Human Bioengineered Cardiac Tissue Function in Hypoxic and Re-Oxygenized Environments to Understand Functional Recovery in Heart Failure. *Regenerative Therapy*, **18**, 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.03.007>
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员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 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [6] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组, 中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会. 超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(6): 461-477.
- [7] Rocamora-Horrach, M., Peiro, O., Serrano, I., *et al.* (2022) Profile and Prognosis of Patients with Heart Failure with Recovered Ejection Fraction. *European Heart Journal*, **43**, ehac544.883. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.883>
- [8] Lupon, J., Díez-López, C., de Antonio, M., Domingo, M., Zamora, E., Moliner, P., González, B., Santesmases, J., Troya, M.I. and Bayés-Genís, A. (2017) Recovered Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Outcomes: A Prospective Study. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 1615-1623. <https://doi.org/10.1002/ehfj.824>
- [9] Wohlfahrt, P., Nativi-Nicolau, J., Zhang, M., *et al.* (2021) Quality of Life in Patients with Heart Failure with Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*, **6**, 957-962. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0939>
- [10] Kane, G.C., Karon, B.L., Mahoney, D.W., Redfield, M.M., Roger, V.L., Burnett, J.C., Jacobsen, S.J. and Rodeheffer, R.J. (2011) Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA*, **306**, 856-863. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201>
- [11] Cho, J.Y., Kim, K.H., Ahn, Y., *et al.* (2016) Impact of Left Ventricular Diastolic Function on Long-Term Mortality in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 1311. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(16\)31312-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(16)31312-2)
- [12] Russo, C., Jin, C., Tao, L., Desai, K., Goshorn, A., Donovan, M. and Ptaszynska, A. (2017) Prognostic Significance of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Progression in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The I-Preserve Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 885. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)34274-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)34274-2)
- [13] Nagueh, S.F. (2018) Classification of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure Diagnosis and Prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **31**, 1209-1211.
- [14] Lakhani, I., Leung, K.S.K., Tse, G. and Lee, A.P.W. (2019) Novel Mechanisms in heart failure with Preserved, Mild and Reduced Ejection Fraction. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 874. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00874>
- [15] Takada, T., Matsuura, K., Minami, Y., Abe, T., Yoshida, A., Kishihara, M., Watanabe, S., Shirohani, S., Jujo, K. and Hagiwara, N. (2022) Prognosis and Diastolic Dysfunction Predictors in Patients with Heart Failure and Recovered Ejection Fraction. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 8768. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12823-z>