

血尿素氮水平对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后远期预后的影响

海口市人民医院 李名兰* 潘碧云 陈仕银 温达 王燕英,海口 570208

摘要 目的:评估入院时血尿素氮(BUN)水平对冠心病患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后远期(15个月)预后的影响。方法:选择接受PCI的冠状动脉疾病(CAD)患者3641例。入院时检测血BUN水平,根据血BUN水平<20 mg/dL,20~25 mg/dL或>25 mg/dL将患者分为3组,并将其与长期临床结果进行比较,主要终点是全因死亡。结果:在随访期间(中位数15个月),248例(6.8%)患者死亡。较高的血BUN水平与多支病变、低射血分数、低收缩压、高合并症发病率有关。多变量分析表明,与血BUN<20mg/dL相比,BUN>25 mg/dL是病死率的独立预测因子(HR 2.39, 95% CI 1.52~3.77, $P<0.001$);与血BUN水平<20 mg/dL组相比,eGFR ≥ 45 mL/(min $\cdot$ 1.73m²)且血BUN>25 mg/dL的患者病死率 HR 为0.73(95% CI 0.22~1.73, $P=0.023$),eGFR<45 mL/(min $\cdot$ 1.73m²)的患者 HR 为2.90(95% CI 0.74~3.57, $P<0.001$)。结论:血BUN>25 mg/dL与接受PCI的CAD患者的15个月病死率相关,而不依赖于传统的心血管危险因素和eGFR。

关键词 血尿素氮;经皮冠状动脉介入术;远期预后;肾小球滤过率

中图分类号 R543.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200211

Effect of blood urea nitrogen level on long-term prognosis of patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention LI Ming-lan*, PAN Bi-yun, CHEN Shi-yin, WEN Da, WANG Yan-ying. Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

Abstract Objective: To assess the impact of blood urea nitrogen (BUN) levels on long-term (15 months) prognosis of patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Methods: A total of 3641 patients with coronary artery disease (CAD) who underwent PCI were selected. BUN levels were measured at admission, and patients were divided into 3 groups based on BUN levels: <20, 20~25, >25 mg/dL, and long-term clinical outcomes were compared. The primary endpoint was all-cause death. Results: During follow-up (median 15 months), 248 (6.8%) patients died. Higher BUN levels were associated with multivessel disease, low ejection fraction, low systolic blood pressure, and high morbidity. Multivariate analysis showed that compared with BUN <20 mg/dL, blood BUN >25 mg/dL was an independent predictor of mortality (HR 2.39; 95% CI 1.52~3.77; $P<0.001$). Compared with BUN <20 mg/dL, for mortality in patients with glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 45 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) and BUN >25 mg/dL, HR was 0.73 (95% CI 0.22~1.73, $P=0.023$), and in those with eGFR <45 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²), HR was 2.90 (95% CI 0.74~3.57, $P<0.001$). Conclusion: BUN >25 mg/dL is associated with 15-month mortality in CAD patients receiving PCI, and does not depend on traditional cardiovascular risk factors and eGFR.

Key words Blood urea nitrogen; Percutaneous coronary intervention; Long-term prognosis; Glomerular filtration rate

冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的病死率与疾病的严重程度相关,传统的危险因素包括年龄、心血管疾病、肾功能、收缩压、贫血、N末端B型脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白,以及心肌存活率^[1]。最近有研究发现入院时高血尿素氮(BUN)水平是急性心力衰竭患者院内病死率的最佳预测指标^[2],BUN也是无心力衰竭的重症患者的重要生物标志物^[3]。血BUN水平不仅可反映肾素-血管紧张素-醛固酮、

交感神经系统和精氨酸加压素释放等神经内分泌的激活^[4],还可反映血液动力学的改变^[5]。本文评估入院时血BUN水平对CAD患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后远期预后的影响。

资料与方法

一般资料 选择2011年4月~2014年4月在海口市人民医院接受PCI的CAD患者3941例。入院时未检测血BUN值的患者(175例)和接受透析的患者(125例)被排除在外,最终纳入3641例患

* 通信作者:李名兰, E-mail: m18689538533@163.com

者。其中,1715例患有急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),1926例患有稳定型CAD。782例(21%)患者置入裸金属支架,2529例(70%)患者置入药物洗脱支架,330例(9%)患者行无支架球囊成形术。ACS定义为ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死或不稳定型心绞痛,诊断基于中华医学会心血管病学分会制定的《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》和《非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》。基于三种主要冠状动脉中至少一种的>70%管腔阻塞的存在来诊断CAD。高血压定义为目前用抗高血压药物治疗或收缩压>140 mmHg和/或舒张压>90 mmHg。血脂异常定义为目前使用降胆固醇药物治疗或低密度脂蛋白(LDL)>140 mg/dL和/或高密度脂蛋白胆固醇(HDL)<40 mg/dL。糖尿病定义为随机血糖水平>11.1 mmol/L或正在使用口服降血糖药或胰岛素治疗。肾小球滤过率(eGFR)的计算采用肾脏病膳食改良实验(MDRD)公式: $eGFR = 175 \times \text{血清肌酐}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179}$ (女性 $\times 0.79$),血BUN的正常值为<20 mg/dL, ≥ 25 mg/dL与心肌梗死患者的预后不良显著相关^[6]。因此,根据入院时血BUN水平将患者分为3组:BUN<20 mg/dL, BUN 20~25 mg/dL, BUN>25 mg/dL。

冠状动脉造影和PCI术 所有患者接受阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(300 mg 负荷剂量后75 mg/d)或替格瑞洛(180 mg/d)治疗。操作员选择介入装置并使用导管通过桡动脉或股动脉行PCI术。使用低渗透压,非离子型造影剂(碘帕醇)。术前,静脉内给予肝素8 000 U,并且活化部分凝血活酶时间(APTT)保持在>300 s。除非出现并发症,否则阿司匹林将无限期地持续使用。所有不良事件均通过随访患者的病历来证实。患者均知情同意并签署同意书。

随访及研究终点 PCI术后2年时进行随访,包括门诊、电话和书信随访,询问患者本人及直系亲属。研究主要终点为患者PCI术后24个月患者源性的复合终点,包含全因死亡、心肌梗死、卒中和/或缺血驱动的血运重建。次要终点为患者PCI术后24个月的缺血事件(包含心源性死亡、心肌梗死和/或缺血性卒中的复合终点)及其独立组份、全因死亡、缺血驱动血运重建,卒中定义为脑梗死、颅内出血和蛛网膜下腔出血,通过计算机断层扫描或磁共振成像诊断。

统计学处理 采用SPSS 23.0统计学软件,连续变量采用中位数和四分位数范围表示,用Kruskal-Wallis检验;分类变量表示以数字和百分比表示,用Pearson χ^2 检验。存活分析采用Kaplan-Meier方法和对数秩检验。采用单变量和多变量Cox比例风险模型评估血BUN水平与病死率之间的相关性,其中单变量分析确定的因素($P<0.05$)纳入到多变量Cox比例风险模型中测试。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床和手术基本特点 基线人口统计学、临床及血管造影特征,见表1。在3 641例患者中,2 784例(76.5%)血BUN<20 mg/dL,527例(14.5%)BUN 20~25 mg/dL,330例(9%)BUN>25 mg/dL。血BUN水平较高的心力衰竭患者,高血压、糖尿病、血脂异常、肾功能不全的发生率较高,体重指数(BMI)低,血C反应蛋白(CRP)水平高。所有患者都使用 β -受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂,高BUN水平的患者中他汀类药物使用率较低,利尿剂使用率较高。

BUN和临床事件 中位随访时间为15个月(四分位数范围:8~28个月)。随访期间死亡248例(6.8%)。生存者中血BUN平均值为15.8 mg/dL(四分位数范围:12.9~19.3 mg/dL),死亡患者中血BUN水平为19.0 mg/dL(四分位数范围:14.2~25.6 mg/dL, $P<0.001$)。随访期间血BUN水平与心脏事件的关系,见图1。血BUN水平较高的患者更易出现全因死亡、心源性死亡、充血性心力衰竭和复合终点。然而,较高的血BUN水平与卒中发作($P=0.060$)、心肌梗死($P=0.228$)或靶血管血运重建($P=0.456$)无关。Kaplan-Meier分析显示:血BUN水平较高的患者病死率增加($P<0.001$),见图2。

根据多变量分析预测临床事件 多变量分析表明,与血BUN<20 mg/dL相比,BUN>25 mg/dL是病死率的独立预测因子($HR 2.39$, 95% $CI 1.52 \sim 3.77$, $P<0.001$),见表2。eGFR分层的BUN的生存曲线显示,较高的血BUN水平与两种eGFR组的病死率相关,见图3。校准协变量的分层分析中,与血BUN<20 mg/dL组相比, $eGFR \geq 45 \text{ mL}/[\text{min} \cdot (1.73 \text{ m}^2)]$ 且血BUN>25 mg/dL的患者的病死率 HR 为0.73(95% $CI 0.22 \sim 1.73$ $P=0.023$), $eGFR < 45 \text{ mL}/[\text{min} \cdot (1.73 \text{ m}^2)]$ 的患者 HR 为2.90(95% $CI 0.74 \sim 3.57$, $P<0.001$),见表3。

表 1 所有患者基本临床特点

组别	例	年龄(岁)*	女性[例(%)]	BMI(kg/m ²)*	血红蛋白(g/dL)*		
BUN < 20 mg/dL	2784	69[61,76]	621(22.3)	24.2[22.3,26.5]	14.0[12.8,15.1]		
BUN 20 ~ 25 mg/dL	527	74[67,80]	124(23.5)	23.8[21.8,26.2]	13.2[12.0,14.4]		
BUN > 25 mg/dL	330	77[68,83]	89(27.0)	23.4[21.4,25.5]	12.5[10.8,14.1]		
组别	例	收缩压(mmHg)*	舒张压(mmHg)*	LVEF*(%)	CRP(mg/dL)*		
BUN < 20 mg/dL	2784	136[120,154]	77[67,86]	63[51,68]	0.16[0.07,0.34]		
BUN 20 ~ 25 mg/dL	527	135[118,151]	74[64,84]	61[48,67]	0.16[0.07,0.48]		
BUN > 25 mg/dL	330	132[111,149]	70[61,80]	55[41,65]	0.37[0.14,2.05]		
组别	例	eGFR* [mL/(min·1.73m ²)]	LDL-C* (mg/dL)	HDL-C* (mg/dL)	高血压 [例(%)]		
BUN < 20 mg/dL	2784	54.3[46.6,64.5]	113[91,137]	14.0[12.8,15.1]	1876(67.4)		
BUN 20 ~ 25 mg/dL	527	42.4[35.0,52.5]	107[85,128]	13.2[12.0,14.4]	370(70.2)		
BUN > 25 mg/dL	330	31.3[23.4,42.2]	103[83,125]	12.5[10.8,14.1]	246(74.5)		
组别	例	高脂血症* [例(%)]	糖尿病* [例(%)]	既往心肌梗死 [例(%)]	既往心力衰竭* [例(%)]	多支病变* [例(%)]	
BUN < 20 mg/dL	2784	1606(57.7)	1011(36.3)	482(17.3)	114(4.1)	799(28.7)	
BUN 20 ~ 25 mg/dL	527	274(52.0)	219(41.6)	98(18.6)	41(7.8)	178(33.8)	
BUN > 25 mg/dL	330	145(43.9)	148(44.8)	58(17.6)	47(14.2)	131(39.7)	
组别	例	ACS* [例(%)]	β受体阻滞剂 [例(%)]	ACEI [例(%)]	ARB* [例(%)]	他汀类* [例(%)]	利尿剂* [例(%)]
BUN < 20 mg/dL	2784	1297(46.6)	1200(43.1)	663(23.8)	980(35.2)	1960(70.4)	370(13.3)
BUN 20 ~ 25 mg/dL	527	249(47.2)	252(47.8)	121(23.0)	233(44.2)	357(67.7)	153(29.0)
BUN > 25 mg/dL	330	180(54.5)	140(42.4)	93(28.2)	133(40.3)	186(56.4)	157(47.6)

注:组间数据比较,* $P < 0.05$ 。LVEF:左心室射血分数

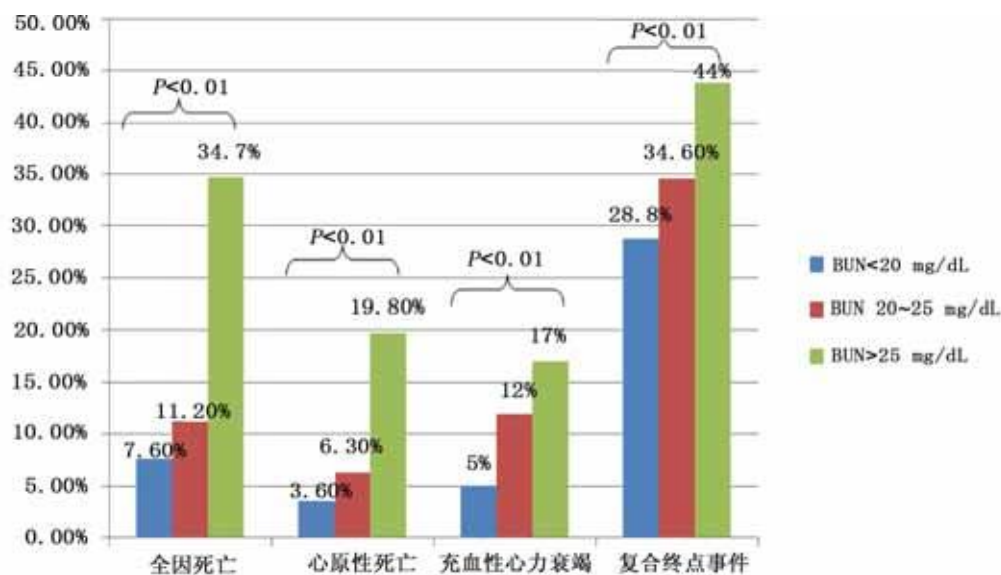


图 1 随访期间不同血 BUN 水平心脏不良事件发生率比较

讨论

本研究发现,血 BUN 水平是预测接受 PCI 术后患者长期病死率的重要指标。特别是血 BUN 水平 > 25 mg/dL 与长期病死率相关,独立于 eGFR 和其他临床指标。

在肾功能不全时,血 BUN 水平随着血清肌酐 (SCr) 和 eGFR 上升。然而,许多非肾脏因素影响这

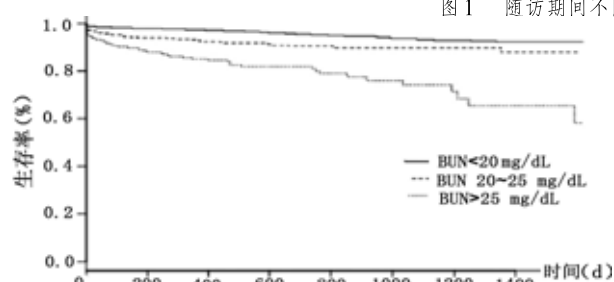


图 2 不同血 BUN 水平组的 Kaplan-Meier 生存曲线

表2 病死率的单因素和多因素 Cox 回归分析

变量	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
BUN < 20 mg/dL	参照			参照		
BUN 20 ~ 25 mg/dL	1.80	1.24 ~ 2.61	<0.001	1.03	0.64 ~ 1.67	0.889
BUN > 25 mg/dL	5.29	3.56 ~ 7.25	<0.001	2.39	1.52 ~ 3.77	<0.001
ACS	2.16	1.64 ~ 2.83	<0.001	1.61	1.15 ~ 3.77	<0.001
年龄 (岁)	1.07	1.05 ~ 1.08	<0.001	1.04	1.02 ~ 1.06	<0.001
BMI	0.89	0.87 ~ 0.92	<0.001	0.91	0.87 ~ 0.94	<0.001
eGFR	0.96	0.95 ~ 0.97	<0.001	0.97	0.96 ~ 0.99	<0.001
LVEF (每 10% 递增)	0.59	0.48 ~ 0.71	<0.001	0.85	0.72 ~ 1.01	0.074
高血压	1.44	1.09 ~ 1.88	0.008	1.26	0.87 ~ 1.85	0.217
血脂异常	2.38	1.78 ~ 3.12	<0.001	1.58	0.56 ~ 2.27	0.013
糖尿病	1.06	0.81 ~ 1.39	0.649	1.06	0.93 ~ 1.21	0.391
多支病变	2.40	1.82 ~ 3.17	<0.001	2.05	1.46 ~ 2.90	<0.001

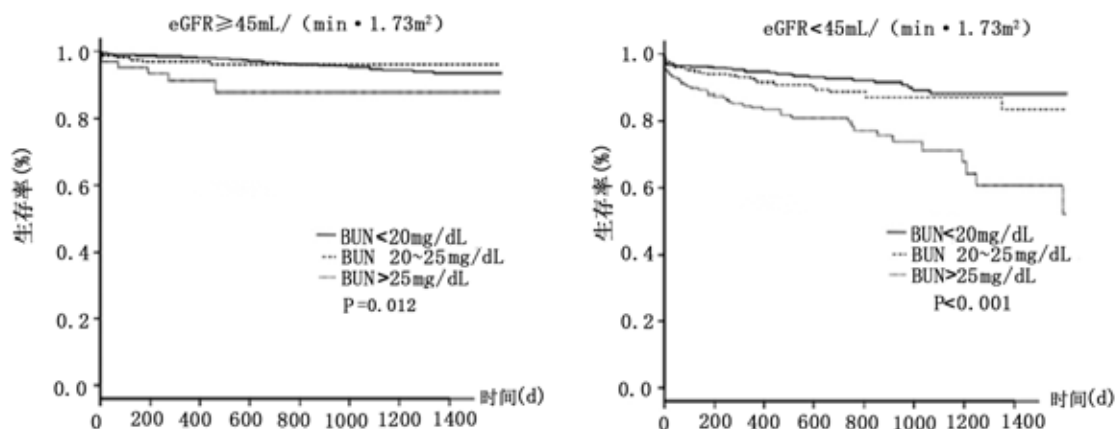


图3 不同 eGFR 的血 BUN 水平的 Kaplan-Meier 生存曲线

表3 不同 eGFR 的死亡率风险比

eGFR	BUN < 20 mg/dL	BUN 20 ~ 25 mg/dL			BUN > 25 mg/dL		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
≥45 mL/(min · 1.73m²)	1.0 (参照)	0.62	0.22 ~ 1.73	0.363	0.73	0.22 ~ 1.73	0.023
<45 mL/(min · 1.73m²)	1.0 (参照)	1.35	0.76 ~ 2.39	0.300	2.90	0.74 ~ 3.57	<0.001

些生物标志物,尤其是 BUN 受非肾脏因素的影响比 SCr 和 eGFR 更强^[7]。充血性心力衰竭引起的血液动力学不稳定导致肾脏灌注减少,尿素的重吸收增加,排泄减少,促进肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活,并增加精氨酸加压素的释放,使血 BUN 水平升高^[8]。这些神经激素与心血管病死率相关,而与 SCr 和 eGFR 关系不太明显^[9]。因此,BUN 是充血性心力衰竭中神经激素激活的最佳替代标志物。我们发现冠心病患者血 BUN 水平升高与病死率显著相关,因为冠心病患者血 BUN 水平升高与冠状动脉多支病变和 LVEF 降低有关,这可能导致血液动力学不稳定而引起充血性心力衰竭。

已有研究证明肾功能不全是 CAD 患者死亡的强预测因子^[10],但这项研究根据 SCr、肌酐清除率或 eGFR 定义肾功能不全,没有考虑血 BUN 水平。本研究发现 BUN 是长期病死率的预后标志物,与其他标志物无关。

由 MDRD 方程计算的 eGFR 是最可靠的肾功能指标,且与心血管疾病患者的预后密切相关。Núñez 等^[11]研究表明,eGFR < 45 mL/(min · 1.73m²) 的冠心病患者长期预后较差。本研究中,血 BUN 水平独立于 eGFR,即使 eGFR < 45 mL/(min · 1.73m²),血 BUN > 25 mg/dL 时仍与病死率独立相关。较高的血 BUN 水平与传统的冠心病危险因素有关,如糖尿病、血脂

异常和高血压。此外,血 BUN 水平较高的患者,LVEF 降低和冠状动脉多支病变的发生率明显增加^[12]。同时,血 BUN 水平也与肾脏低灌注的神经体液反应有关^[13],并对冠心病患者的生存率产生负面影响^[14]。ACS 时,血 BUN 水平升高可以为肝脏糖异生和合成参与免疫功能的蛋白质提供氨基酸^[15],但危重患者持续的高分解代谢会导致免疫功能降低,引起病死率增加^[16]。因此,血 BUN 被认为是组织坏死、蛋白质分解代谢和肾脏灌注的标志物。

参考文献

- 王晓菲,张俊峰. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与动脉粥样硬化斑块形成、稳定型及病变程度关系的探讨[J]. 内科急危重症杂志, 2017,23(4):289-292.
- Murata A,Kasai T,Matsue Y, et al. Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure[J]. Heart Vessels, 2018,33(8):877-885.
- Juho K,Minami Y,Haruki S, et al. Persistent high blood urea nitrogen level is associated with increased risk of cardiovascular events in patients with acute heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2017,4(4):545-553.
- Kim H,Lee K,Choi HA, et al. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with venous thromboembolism in patients with acute ischemic stroke[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(6):620-626.
- Jiang H,Li J,Yu K, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: the Dongfeng-Tongji Cohort Study[J]. Sci Rep, 2017,7(1):9987.
- Horiuchi Y,Aoki J,Tanabe K, et al. A High level of blood urea nitrogen is a significant predictor for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2018,59(2):263-271.
- Balestracci A,Meni Battaglia L,Toledo I, et al. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio as a prognostic factor in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a validation study[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(1):63-68.
- Inaguma D,Koide S,Ito E, et al. Ratio of blood urea nitrogen to serum creatinine at initiation of dialysis is associated with mortality: a multicenter prospective cohort study[J]. Clin Exp Nephrol, 2018,22(2):353-364.
- Liu J,Sun LL,Wang J, et al. Blood urea nitrogen in the prediction of in-hospital mortality of patients with acute aortic dissection[J]. Cardiol J, 2018,25(3):371-376.
- Otto CM. Heartbeat: Blood urea nitrogen to creatinine ratio predicts outcome in acute heart failure[J]. Heart, 2017,103(6):399-401.
- Núñez J. Blood urea nitrogen to creatinine ratio in acute heart failure: an old concept brought to reality[J]? Heart, 2017, 103(6):402-403.
- Matsue Y, van der Meer P, Damman K, et al. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure[J]. Heart, 2017, 103(6):407-413.
- Kumar NL, Claggett BL, Cohen AJ, et al. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 hours and worse outcomes in acute nonvariceal upper GI bleeding[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 86(6):1022-1027.
- Inaguma D,Koide S,Ito E, et al. Ratio of blood urea nitrogen to serum creatinine at initiation of dialysis is associated with mortality: a multicenter prospective cohort study[J]. Clin Exp Nephrol, 2018,22(2):353-364.
- Xie Y,Bowe B,Li T, et al. Higher blood urea nitrogen is associated with increased risk of incident diabetes mellitus[J]. Kidney Int, 2018,93(3):741-752.
- Köcker IH. Blood urea nitrogen increase is an expected finding in non-variceal upper GI bleeding patients with underlying moderate or severe renal disease[J]. Gastrointest Endosc, 2018,87(5):1366.
(2018-11-19 收稿 2019-09-28 修回)

(上接第 118 页)

- Yang J,Yu Y,Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020, published online Feb 24. DOI; 10. 1016/S2213-2660(20)30079-5.
- Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. Ann Intern Med, 2014,160(6):389-397.
- Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, et al. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome[J]. JAMA, 2003,290(3):367-373.
- Chen N,Zhou M,Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020,395(10223):507-513.
- Yang W,Cao Q,Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China[J]. J Infect, 2020, published online Feb 26. DOI;10. 1016/j. jinf. 2020. 02. 016.
- Wang D,Hu B,Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, published online Feb 07. DOI; 2020. 10. 1001/jama. 2020. 1585.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2016,14(8):523-534.
- 刘茜,王荣帅,屈国强,等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020,36(1):1-3.
- Rosenthal VD, Desse J, Maurizi DM, et al. Impact of the international nosocomial infection control consortium's multidimensional approach on rates of ventilator-associated pneumonia in 14 intensive care units in 11 hospitals of 5 cities within Argentina[J]. Am J Infect Control, 2018,46(6):674-679.
(2020-02-20 收稿 2020-03-11 修回)