

中山大学

---

硕士学位论文

---

慢性心力衰竭住院患者肾功能损害的发生率及其预后价值

---

姓名：曾汇庆

---

申请学位级别：硕士

---

专业：内科学

---

指导教师：刘品明

---

20060603

# 慢性心力衰竭住院患者 肾功能损害的发生率及其预后价值

内科学  
硕士生 曾汇庆  
导师 刘品明教授

## 摘 要

### 研究背景

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者由于肾脏血流灌注减少、原有肾脏疾病以及治疗 CHF 药物的影响, 常常合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。CKD 是指慢性肾损害和 (或) 慢性肾功能不全 [肾小球滤过率  $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ] 持续 3 个月以上。

国外学者对 SOLVD (the Studies of Left Ventricular Dysfunction)、PRIME-II (the Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy)、DIG (the Digitalis Investigation Group) 等大型前瞻性临床试验的回顾性分析结果表明, CHF 患者肾功能不全的发生率在 36% ~ 56% 之间。

初步研究表明, 肾功能不全有可能是 CHF 患者预后独立的预测因子。美国 ADHERE (the Acute Decompensated Heart Failure National Registry) 研究, 分析了 6 万多例急性失代偿性 CHF 患者的住院资料, 在 39 个因子中筛选出 3 个预测住院期间死亡的因子, 包括入院时血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 值升高、低收缩压和血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 值升高。在 SOLVD 研究中, 伴有肾功能不全的 CHF 患者全因死亡率增加了 41%, CHF 死亡率增加了 49%。肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr) 每下降 30 mL/min, 全因死亡率上升 22%。

住院期间发生肾功能恶化 (worsening renal function) 也是 CHF 患者预后的预测因子。其预后价值比基础 Scr 值更大。目前, 一般以住院期间 Scr 值升高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  作为判断肾功能恶化的指标。发生肾功能恶化的患者, 住

院时间长, 住院期间和出院后 6 个月的死亡率明显升高。几项大型临床实验表明, 住院期间肾功能恶化的发生率在 27%~28% 之间。入院时 Scr 值升高、未控制的高血压、糖尿病等均是发生肾功能恶化的危险因素。

美国肾脏基金会制定的 CKD 及透析临床实践指南 (Kidney Disease Outcome Quality Initiative, K/DOQI) 认为肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 估算值是评价肾功能最好的指标。而 Scr 指标受年龄、性别、种族、体格大小等因素影响, 不能准确反映肾功能。菊粉清除率和  $^{99m}\text{Tc}$ -二乙三胺五醋酸 ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) 清除率可以准确测定 GFR, 但方法繁琐、昂贵。临床常用的通过采集一定时间内尿标本测定的 Ccr 并不比通过方程估算 GFR 的准确性好。

K/DOQI 推荐使用简化的 MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) 研究方程或 Cockcroft-Gault 方程估算成人 GFR。在西方人群中简化的 MDRD 研究方程的准确性比 Cockcroft-Gault 方程好。有一项研究初步提示简化的 MDRD 研究方程估算中国人 GFR 可能会产生明显的偏差; 但在  $30 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  范围内准确性较高。如在  $60 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  时, 简化的 MDRD 研究方程估算的 GFR 值和  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA 测定值比较, 偏差绝对值为  $7.63 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ , 偏离测量值的百分数为 14.26%; 在  $30 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  时, 则分别为  $6.73 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  和 15.56%。Cockcroft-Gault 方程估算中国人的 GFR 偏差比简化的 MDRD 研究方程稍大。

国内对肾功能不全和肾功能恶化在 CHF 患者中的发生率及其预后价值研究较少。

## 研究目的

1. 中、重度 CHF 住院患者肾功能不全的发生率和临床特征;
2. 中、重度 CHF 住院患者肾功能恶化的发生率和临床特征;
3. 肾功能不全和肾功能恶化对中、重度 CHF 患者住院期间死亡的预测价值。

## 研究对象和方法

### 1. 研究对象

纳入的对象为 1999 年 1 月至 2006 年 2 月在中山大学附属第二医院心内科住院的 NYHA 心功能分级 III、IV 级的 CHF 患者。此外,在分析 NYHA 心功能分级和 GFR 水平之间是否存在线性变化趋势时,纳入的对象为 2004 年 1 月至 2005 年 12 月在中山大学附属第二医院心内科住院的 NYHA 心功能分级 II、III、IV 级的 CHF 患者。排除有下列情况的患者:①临床资料不齐备(如缺性别、年龄,或只有 1 次或没有 Scr 值等);②急性心肌梗死;③合并恶性肿瘤;④明确的因 CKD 而并发 CHF。

### 2. 研究方法

在病案室以疾病和有关健康问题的国际统计分类第 10 次修订本编码 I 50 检索患者的病历资料。综合病因、病史、症状、体征及客观检查核对 CHF 的诊断。收集以下项目:病案号、性别、年龄、出院诊断、入院时血压、LVEF 值、BUN 浓度、Scr 浓度、血红蛋白浓度、出院或血液透析前最后 1 次 Scr 浓度、住院时间和是否死亡及行血液透析治疗。对多次住院的患者,只收集其符合条件的最近 1 次的住院资料。

采用简化的 MDRD 研究方程估算 GFR。结合 CKD 定义,简化的 MDRD 研究方程估算中国人 GFR 准确性的特点,采用北京市石景山地区中老年人群中 CKD 流行病学研究中的肾功能不全判断标准:  $GFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。计算 CHF 住院患者肾功能不全的发生率。比较肾功能不全组和非肾功能不全组患者的临床特征,包括性别构成、年龄、原发病、NYHA 分级、LVEF 值、BUN 浓度、Scr 浓度、血压、住院时间和贫血发生率等。

采用有序分组资料的线性检验分析 2004 年 1 月至 2005 年 12 月期间住院的 NYHA 心功能分级 II、III、IV 级患者的 NYHA 分级和 GFR 水平之间是否存在线性变化趋势。

计算 CHF 患者住院期间 Scr 变化值:  $\Delta \text{Scr} = \text{出院或血液透析前最后 1 次 Scr 值} - \text{入院首次 Scr 值}$ 。以  $\Delta \text{Scr} \geq +26.5 \mu\text{mol/L}$  判断肾功能恶化。计算肾功能恶化的发生率。比较肾功能恶化组和非肾功能恶化组的临床特征,包

括：年龄、原发病、NYHA 分级、LVEF 值、BUN 浓度、Scr 浓度、血压、住院时间、GFR 水平和贫血发生率等。

### 3. 统计学方法

计量资料结果用算术均数±标准差表示。2 组计量资料均数比较用两样本  $t$  检验。2 组计数资料构成比的比较采用  $\chi^2$  检验。分析 NYHA 心功能分级和 GFR 之间是否存在线性变化趋势，用有序分组资料的线性趋势检验。采用逐步法 logistic 回归分析筛选 CHF 患者住院期间死亡的危险因素。

通过微软 Excel 2003 图表和 SAS 8.1 软件进行数据处理。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 结果

### 1. 中、重度 CHF 住院患者肾功能不全的发生率和临床特征

#### 1.1. 一般情况

229 例患者入选。男性占 54.1%。平均年龄 68.7 岁。NYHA III 级患者占 55%。冠心病、原发性高血压、糖尿病的发生率依次为 69.4%、52%、21.8%。LVEF 均值为 45.4%。入院首次 BUN 均值为 9.2 mmol/L，Scr 均值为 130.5  $\mu\text{mol/L}$ ，Scr > 133  $\mu\text{mol/L}$  的患者有 68 例 (29.7%)。GFR 均值为 58.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。

#### 1.2. 发生率和临床特征

肾功能不全的患者有 124 例 (54.1%)。和  $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的患者比较，该组患者年龄较大，冠心病、原发性高血压、糖尿病和贫血的发生率高，入院时 BUN、Scr 浓度较高。2 组患者的住院时间没有差别 (17.0 天比 18.6 天， $P=0.31$ )。肾功能不全发生率在心功能 IV 级患者有上升的趋势，但未达统计学显著性水平。

### 2. NYHA 心功能分级和 GFR 水平的关系

433 例患者入选。NYHA 心功能分级 II、III、IV 级患者依次有 63.3%、25.6%、11.1%。肾功能不全在 NYHA II、III、IV 级患者中的发生率分别为 29.1%、43.2%和 54.1%。有序分组资料的线性趋势检验分析显示 NYHA 心功

能分级和 GFR 水平之间存在线性变化趋势。GFR 水平随着 NYHA 心功能分级的上升而下降。

### 3. 中、重度 CHF 住院患者肾功能恶化的发生率和临床特征

229 例患者中有 36 例 (15.7%) 住院期间发生了肾功能恶化。NYHA 心功能分级 IV 级和 BUN 值升高、GFR 水平下降的患者比较容易发生肾功能恶化。该组患者贫血发生率高 (38.9%)，死亡率高 (58.3%)。

### 4. 肾功能不全和肾功能恶化对 CHF 患者住院期间死亡的预测价值

229 例中、重度 CHF 患者中有 36 例 (15.7%) 住院期间死亡。死亡患者入院时 BUN 值、Scr 值较高，发生肾功能恶化的可能性大。用逐步法 logistic 回归分析筛选出  $\Delta$ Scr、GFR 和年龄是 CHF 患者住院期间死亡的危险因素，其中  $\Delta$ Scr 预测住院期间死亡的价值最大。

## 结论

1. 中、重度 CHF 住院患者肾功能不全发生率高 (54.1%)，尤其是在高龄、原发性高血压、糖尿病、冠心病或高 NYHA 心功能分级的患者。肾功能不全是中、重度 CHF 住院患者死亡独立的预测因子。

2. 中、重度 CHF 住院患者肾功能恶化的发生率为 15.7%。基础心、肾功能差的患者容易发生肾功能恶化。肾功能恶化是中、重度 CHF 住院患者死亡独立的预测因子。

**关键词** 心力衰竭，慢性；肾衰竭，慢性；肾衰竭，急性；患病率；预后

# **Incidence and Prognostic Value of Renal Impairment among Patients Hospitalized with Chronic Heart Failure**

Major: Cardiology Medicine

Master Degree Student: Zeng Hui-Qing

Supervisor: Liu Pin-Ming, M.D., Ph.D.

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND AND OBJECTIVE**

Chronic heart failure (CHF) is a complex syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill with or eject blood. Many CHF patients have chronic kidney disease (CKD) as a result of poor renal perfusion, intrinsic renal disease, or drugs used to treat CHF. CKD is defined as the kidney damage or/and glomerular filtration rate (GFR)  $< 60$  mL/min per  $1.73 \text{ m}^2$  for  $\geq 3$  months.

Several large clinical trials, including the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), the Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME- II) and the Digitalis Investigation Group Trial (DIG) were reviewed. There were 36% ~ 56% of the eligible CHF patients with renal insufficiency defined as  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ .

Renal insufficiency is a predictor of the death for the CHF patients. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry, which included 65 275

patients with acutely decompensated heart failure, has screened 39 variables and indicated that the best single predictor for in-hospital mortality was high admission levels of blood urea nitrogen (BUN), followed by low admission systolic blood pressure and then by high levels of serum creatinine (Scr). The SOLVD demonstrated that renal insufficiency was associated with an increased risk of all-cause mortality by 41%; also largely explained by an increased risk for pump-failure death by 49%. A decline in creatinine clearance remained significantly associated with an increased risk (per 30 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, per 22%) for all-cause mortality.

Worsening renal function is another strong predictor of the death for the CHF patients, which is more important than the Scr baseline. Worsening renal function was generally defined as the Scr concentration elevated  $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/L}$  during hospital. Worsening renal function was associated with an increased of in-hospital mortality, 6-month mortality and the length of stay. Worsening renal function occurred in 27% ~ 28% of the CHF patients during hospital. Uncontrolled hypertension, diabetes mellitus and the elevation of admission Scr concentration were the risk factors of worsening renal function.

The Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI), which was written by the American Kidney Foundation, believed that the estimates of GFR were the best overall indices of the level of kidney function. From the Scr concentration alone, numerous factors can lead to errors in estimation of the level of GFR, which including age, gender, race, body size, diet, et al. the Scr concentration alone should not be used to assess the level of kidney function. Renal clearances of exogenous inulin and technetium Tc 99m-labeled diethylene triamine pentaacetic acid (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) are standard methods of GFR evaluation, but these tests are time consuming and expensive, limiting their application.



Measurement of creatinine clearance using timed urine collections does not improve the estimate of GFR over that provided by prediction equations. The abbreviated MDRD Study equation and the Cockcroft-Gault equation can provide useful estimates of GFR. The abbreviated MDRD Study equation performs better than the Cockcroft-Gault equation in the western population with CKD. A current study found that the abbreviated MDRD Study equation only performed well in Chinese CKD patients with GFR 30 ~ 89 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>. For example, in patients with GFR 60 ~ 89 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, the median absolute errors (and the median percentage absolute) for the abbreviated MDRD Study equation, as compared by the reference GFR of <sup>99m</sup>Tc-DTPA, were 7.63 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> (14.26%); and were 6.73 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> (15.56%) in the patients with GFR 30 ~ 59 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

There were few studies about the incidence and prognostic value of renal impairment in the Chinese CHF patients.

Therefore, we retrospectively analyzed the patients' clinical records and to evaluate the incidence and the clinical characteristics of renal insufficiency and worsening renal function in the hospitalized patients with moderate to severe CHF. We also compared the prognostic value of renal insufficiency and worsening renal function. In these ways, we would provide the preliminary clinical data for the further study of this group.

## **METHODS**

**Study patients:** The study population included the CHF patients with New York Heart Association (NYHA) class III and IV, who were admitted to the Department of Cardiology in the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen

University between January 1999 and February 2006. We also analyzed the relationship between NYHA classes and GFR levels in the CHF patients with NYHA class II, III, IV, who were admitted between January 2004 and December 2005. The criteria for exclusion were: (1) The patients' clinical data was not intact. For example, there were not documents about gender, age, or no more than 2 Scr concentrations, et al; (2) The patients with acute myocardial infarction; (3) The patients with malignant tumor; (4) The patients with CHF were complicated by CKD conclusively.

The hospitalized CHF patients were identified using the following International Classification of Disease 10 principle diagnoses code: I 50. CHF was considered present if the patient had symptoms and signs of heart failure or radiographic findings consistent with the diagnosis.

We abstracted data from medical records including the following categories: the patients' gender, age, discharge diagnosis, LVEF, the first BUN concentration, the first Scr concentration, the last Scr concentration before discharge or hemodialysis, the length of stay, et al. For the patients hospitalized more than one time, the lately record was adopted.

We categorized renal function by estimating GFR with the abbreviated MDRD Study equation. Renal insufficiency was defined as  $GFR < 60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ . We compared the clinical characteristics of the patients with and without renal insufficiency, including the gender, age, the cause of CHF, NYHA class, LVEF, BUN concentration, Scr concentration, blood pressure, the length of stay and the incidence of anemia.

We tested the linear trend between NYHA classes and GFR levels in the

CHF patients with NYHA class II, III, IV, who hospitalized between January 2004 and December 2005.

The worsening renal function was defined as  $\Delta$ Scr elevated  $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/L}$ , and  $\Delta$ Scr = the last Scr concentration before discharge or hemodialysis – the admission Scr concentration. We compared the clinical characteristics of the patients with and without worsening renal function, including the gender, age, primary disease, NYHA class, LVEF, BUN concentration, Scr concentration, GFR level, et al.

**Statistical analysis:** Continuous variables were expressed as arithmetic mean  $\pm$  standard deviation, and two-samples Student's *t*-test was used. Chi-square test was performed for categorical variables.

The test for linear trend was used to analysis the linear trend between NYHA classes and GFR levels. The logistic regression analysis was used to screen for the risk factors of the in-hospital death. For all comparisons, the size of test ( $\alpha$ ) was 0.05. Statistical analysis was performed using the SAS for windows V8 and Microsoft Office Excel 2003.

## RESULTS

**The incidence and clinical characteristics of the CHF patients with renal insufficiency:** The sample, including 229 patients, was 54.1% male, and 55% patients with NYHA class III. The mean age was 68.7 years. Many patients had a history of coronary heart disease (69.4%), hypertension (52%), and diabetes mellitus (21.8%). The mean value for LVEF was 45.4%. The mean value for BUN on admission was 9.2 mmol/L, and GFR was 58.0 mL /min per 1.73 m<sup>2</sup>. The mean value for Scr was 130.5  $\mu\text{mol/L}$ , and 29.7% of patients presented with a creatinine

level > 133  $\mu\text{mol/L}$ .

There were 124 patients with renal insufficiency (54.1%). They were older than the patients without renal insufficiency. Renal insufficiency was commonly associated with hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus and a higher level of BUN and Scr. There was no significant difference in the length of stay in the two groups. Renal insufficiency seemed to be more common in the patients with NYHA class IV, which did not reach to the significant level.

**The linear trend between NYHA classes and GFR levels:** There were 433 eligible CHF patients with NYHA class II, III, IV, who hospitalized between January 2004 and December 2005. The frequency of renal insufficiency in the patients with NYHA class II was 29.1%, in the patients with NYHA class III was 43.2%, in the patients with NYHA class IV was 54.1%. The test for linear trend showed that there was a linear trend between the NYHA classes and the GFR levels. The higher NYHA class, the lower GFR level.

**The incidence and clinical characteristics of the CHF patients with worsening renal function:** Worsening renal function occurred in 36 patients of the 229 CHF patients (15.7%). Worsening renal function was associated with serious depressed heart function (NYHA class IV), higher level of BUN and Scr. Anemia was common among them (38.9%). More than half of them died during hospital (58.3%).

**The prognostic value of renal insufficiency and worsening renal function for the hospitalized CHF patients:** 36 patients (15.7%) of the cohort died during hospital. They had higher level BUN, Scr, and worsening renal function was common among them. By the logistic regression analysis, we found

that  $\Delta$ Scr, GFR, and age were the risk factors of the in-hospital death.  $\Delta$ Scr was the most important factor.

## CONCLUSIONS

1. Renal insufficiency was common in the hospitalized patients with moderate to severe CHF (54.1%), especially in the old patients or the patients with hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, or NYHA class IV. Renal insufficiency was an independent predictor for in-hospital mortality in the moderate to severe CHF patients.
2. Worsening renal function was occurred in 15.7% of the hospitalized patients with moderate to severe CHF, which was associated with serious base heart function and/or renal function. Worsening renal function was also an independent predictor for in-hospital mortality in the moderate to severe CHF patients.

**Keywords:** Heart failure, chronic; Kidney failure, chronic; Kidney failure, acute; Prevalence; Prognosis

## 第1章 前言

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是指任何心脏疾病引起的心室容纳血液或射血能力受损的临床综合征<sup>[1]</sup>。由于 CHF 时肾脏血流灌注减少, 原有肾脏疾病以及治疗 CHF 药物的影响等原因, CHF 患者常常合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。CKD 是指慢性肾损害和 (或) 慢性肾功能不全[肾小球滤过率 $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]持续 3 个月以上<sup>[2]</sup>。

国外学者对 SOLVD (the Studies of Left Ventricular Dysfunction)、PRIME-II (the Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy)、DIG (the Digitalis Investigation Group) 等大型前瞻性临床试验的回顾性分析结果表明, CHF 患者肾功能不全的发生率在 36% ~ 56% 之间<sup>[3-6]</sup> (表 1-1)。

对于伴有肾功能不全 (renal insufficiency) 的 CHF 患者, 利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)、醛固酮受体拮抗剂、洋地黄类药物等的安全性和有效性均下降。有证据表明, 肾功能不全是 CHF 患者预后独立的预测因子。美国 ADHERE (the Acute Decompensated Heart Failure National Registry) 研究<sup>[7]</sup>, 分析了 6 万多例急性失代偿性 CHF 患者的住院资料, 在 39 个包括纽约心脏学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、原发病、宽 QRS 波等因子中筛选出 3 个预测住院期间死亡的因子, 依次为入院时血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平升高 ( $\geq 15.35 \text{ mmol/L}$ )、低收缩压 ( $< 115 \text{ mm Hg}$ ) 和血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 值升高 ( $\geq 243.1 \mu\text{mol/L}$ ,  $1 \text{ mg/dL} = 88.4 \mu\text{mol/L}$ )。在 SOLVD 研究中<sup>[3]</sup>, 肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr)  $< 60 \text{ mL/min}$  的患者和 Ccr  $\geq 60 \text{ mL/min}$  的患者比较, 全因死亡率增加了 41%, 其中因 CHF 死亡的患者增加了 49%。Ccr 每下降  $30 \text{ mL/min}$ , 全因死亡率上升 22%。

住院期间发生肾功能恶化 (worsening renal function) 也是 CHF 患者预后

表 1-1. SOLVD 等临床试验肾功能不全的发生率和相关因素

	SOLVD 试验		Alberta 大学心 功能临床研究		DIG 试验		PRIME-II 试验	
Scr 排除标准	> 176.8 $\mu\text{mol/L}$		无		> 265.2 $\mu\text{mol/L}$		无	
Ccr(GFR) 估 算方程	Cockcroft- Gault 方程		Cockcroft- Gault 方程		简化的 MDRD 研究方程		Cockcroft- Gault 方程	
样本量(例)	2161		754		6800		1906	
年龄(岁)	60.7		67.3		63.8		64.7	
男性比例	81.5%		65.8%		77.2%		80.4%	
NYHA 分级	I	10.4%	I	9.3%	I	13.4%		
	II	56.5%	II	37.0%	II	53.9%	III	59.7%
	III, IV	33.1%	III	41.5%	III	30.6%	III/IV	31.8%
			IV	12.2%	IV	2.0%	IV	8.4%
Ccr (mL/min)*			$\geq 90$	17.1%			$> 76$	25.0%
	$\geq 60$	64.3%	60 ~ 89	27.3%	$> 60$	53.6%	76 ~ 59	25.0%
	$< 60$	35.7%	30 ~ 59	39.9%	30 ~ 60	43.2%	58 ~ 44	25.0%
			$< 30$	15.6%	$< 30$	3.2%	$< 44$	25.0%

\* DIG 试验为 GFR 估算值, 单位为  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ; PRIME-II 试验的 Ccr 水平是按照四分间距来划分的; Scr: 血清肌酐; Ccr: 肌酐清除率

的预测因子。发生肾功能恶化的患者, 住院时间长, 住院期间和出院后 6 个月的死亡率明显升高<sup>[8, 9]</sup>。Smith 等比较了肾功能恶化的不同判断标准对 CHF 患者出院后 6 个月死亡率的预测价值。包括 CHF 患者住院期间 Scr 值升高  $\geq 17.7 \mu\text{mol/L}$ 、 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 、 $\geq 35.4 \mu\text{mol/L}$ 、 $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ 。发现随着 Scr 值升高幅度越大, 死亡率越高(校正的相对危险度从 1.19 上升至 2.90), 预测死亡的特异性从 43% 上升至 75%, 敏感性则由 64% 下降至 40%。采用 logistic 回归分析筛选出年龄、LVEF 和肾功能恶化(包括上述不同的判断标准)是 CHF 患者住院期间死亡的危险因素。在肾功能恶化进入多元回归模型前, 入院 Scr 值、出院 Scr 值和住院期间 Scr 峰值都是死亡的预测因子; 在肾功能恶化进入多元回归模型后, 上述 3 个指标均被剔除。提示肾功能恶化的预后价值比 Scr 值更大, 而且包括了这 3 个指标的相互作用<sup>[9]</sup>。目前, 一般以住院

期间 Scr 值升高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  判断肾功能恶化<sup>[9-11]</sup>。几项大型临床试验表明,住院期间肾功能恶化的发生率在 27% ~ 28% 之间。入院时 Scr 值升高、未控制的高血压、糖尿病等是发生肾功能恶化的危险因素<sup>[10, 11]</sup>。

肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 估算值是评价肾功能最好的指标。美国肾脏基金会制定的 CKD 及透析临床实践指南 (Kidney Disease Outcome Quality Initiative, K/DOQI) 建议采用 MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) 研究方程或 Cockcroft-Gault 方程来估算成人 GFR (方程 1-1、1-2、1-3)。

方程 (1-1)      Cockcroft-Gault 方程

$$\text{Ccr} = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}] / (72 \times \text{Scr}) \quad \text{若为女性, 再乘以 } 0.85$$

$$\text{GFR} = \text{Ccr} \times 0.84 \times \text{体表面积} / 1.73 \quad \text{体表面积} = 0.007184 \times \text{体重}^{0.425} \times \text{身高}^{0.725}$$

方程 (1-2)      MDRD 研究方程 7

$$\text{GFR} = 170 \times \text{Scr}^{-0.999} \times \text{年龄}^{-0.176} \times \text{血清尿素氮}^{-0.170} \times \text{血清白蛋白浓度}^{0.318}$$

若为女性, 再乘以 0.762; 若为黑人, 再乘以 1.180

方程 (1-3)      简化的 MDRD 研究方程

$$\text{GFR} = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{0.203}$$

若为女性, 再乘以 0.742; 若为非裔美国人, 再乘以 1.210

单位: GFR:  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ; Ccr:  $\text{mL}/\text{min}$ ; 年龄: 岁; 体重:  $\text{kg}$ ; Scr:  $\text{mg}/\text{dL}$ ,  $1 \text{ mg}/\text{dL} = 88.4 \mu\text{mol}/\text{L}$ ; 体表面积:  $\text{m}^2$ ; 身高:  $\text{cm}$ ; 血清尿素氮:  $\text{mg}/\text{dL}$ ; 血清白蛋白浓度:  $\text{g}/\text{dL}$

Scr 是目前应用最广的评价肾功能的指标。但受年龄、性别、种族、体格大小、饮食等独立于 GFR 因素的影响, 使得 Scr 在正常值范围内已有部分患者 GFR 下降。在北京市石景山地区中老年人人群中 CKD 的流行病学研究中<sup>[12]</sup>, 若以 Scr 值升高来判断肾功能下降, 和以  $\text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  比较, 漏诊率高达 92.8%。K/DOQI 认为 Scr 指标不能单独用来评价肾功能。建议临床实验室除了报告 Scr 值外, 还须报告预测方程估算的 GFR 值。菊粉清除率和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二乙三胺五醋酸 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) 清除率可以准确测定 GFR, 但方法繁琐、昂贵, 不宜作为临床实用的检测方法。临床常用的通过



采集一定时间内尿标本而测定的 Ccr 并不比通过方程估算 GFR 准确性更好 [2]。

Cockcroft-Gault 方程<sup>[13]</sup>应用最广,最初用于估算 Ccr;用于估算 GFR 时需再乘以 0.84 和经体表面积校正<sup>[14]</sup>(上述 SOLVD, PRIME-II 等试验的回顾性分析均未校正)。MDRD 研究方程包括 4 种形式,其中 MDRD 研究方程 7 和简化的 MDRD 研究方程<sup>[2]</sup>在西方人群中应用的准确性比 Cockcroft-Gault 方程好。如在 MDRD 研究,MDRD 研究方程 7 和 Cockcroft-Gault 方程估算 GFR 的偏差绝对值(和偏离测量值百分数)分别为  $3.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  (11.5%) 和  $6.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  (19.8%)<sup>[15]</sup>。

国内的研究初步提示 MDRD 研究方程 7、简化的 MDRD 研究方程、Cockcroft-Gault 方程与 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 测定的 GFR 比较,差别均有统计学意义。上述方程直接应用于我国 CKD 患者时,可能产生明显偏差,有必要对其进行适当的修正。3 个方程估算 GFR 的准确性相当,Cockcroft-Gault 方程的偏差稍大。MDRD 研究方程 7、简化的 MDRD 研究方程在 CKD 4 期和 5 期可能高估了 GFR,而在 CKD 1 期有可能低估了 GFR,但它们在 CKD 2 期[GFR  $60 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]和 3 期[GFR  $30 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]的准确性较高。如简化的 MDRD 研究方程在 CKD 2 期的偏差绝对值为  $7.63 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,偏离测量值的百分数为 14.26%, $\pm 30\%$ 符合率为 85.51%;在 CKD 3 期的偏差绝对值为  $6.73 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,偏离测量值的百分数为 15.56%, $\pm 30\%$ 符合率为 81%<sup>[16]</sup>。

国内对肾功能不全和肾功能恶化在 CHF 患者中的发生率及其预后价值研究较少。有学者从 480 例 CHF 患者中筛查出 40 例肾损害的患者(8.33%)。临床表现包括尿量减少、蛋白尿、管型尿或 Scr 值升高。其中 Scr 值升高的有 8 例(1.7%)<sup>[17]</sup>。

本研究回顾性分析中、重度 CHF 住院患者的病历资料,采用 K/DOQI 推荐的简化的 MDRD 研究方程估算 GFR。以  $\text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  判断肾功能不全;采用出院或血液透析前 Scr 值较入院 Scr 值升高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  判断肾功能恶化。评估中、重度 CHF 住院患者肾功能不全和肾功能

恶化的发生率；分析这类患者的临床特征；比较肾功能不全和肾功能恶化对中、重度 CHF 患者住院期间死亡的预测价值。通过上述研究，以引起我们对 CHF 伴肾功能不全或肾功能恶化的重视，为其防治提供初步的临床资料。

## 第 2 章 研究目的

1. 中、重度 CHF 住院患者肾功能不全的发生率和临床特征；
2. 中、重度 CHF 住院患者肾功能恶化的发生率和临床特征；
3. 肾功能不全和肾功能恶化对中、重度 CHF 患者住院期间死亡的预测价值。

## 第3章 对象与方法

### 1. 研究对象

纳入对象为1999年1月至2006年2月在中山大学附属第二医院心内科住院的NYHA心功能分级III、IV级的CHF患者。此外,在分析NYHA心功能分级和GFR水平之间是否存在线性变化趋势时,纳入对象为2004年1月至2005年12月在中山大学附属第二医院心内科住院的NYHA心功能分级II、III、IV级的CHF患者。排除有下列情况的患者:①临床资料不齐全(如缺性别、年龄,只有1次或没有Scr值);②急性心肌梗死;③合并恶性肿瘤;④明确的因CKD而并发CHF。

### 2. 研究方法

在病案室以疾病和有关健康问题的国际统计分类第10次修订本编码I50检索患者的病历资料。综合病因、病史、症状、体征及客观检查后核对CHF的诊断:患者有明确的器质性心脏病;有劳力性呼吸困难、咳嗽、乏力等症状;有颈静脉怒张、外周水肿、奔马律、肝肿大等体征;超声心动图有LVEF值下降或E峰/A峰比值降低,胸片有肺水肿、胸腔积液等CHF影像学表现<sup>[18]</sup>。收集以下项目:病案号、性别、年龄、出院诊断、入院时血压、体重、是否行血管造影检查、LVEF值、第1份心电图结果、入院首次血钠浓度、BUN浓度、BUN/Scr、Scr浓度、血红蛋白浓度、出院或血液透析前最后1次Scr浓度、住院时间和是否死亡及行血液透析。对多次住院的患者,只收集其符合条件的最近1次住院资料。

采用简化的MDRD研究方程估算GFR。依据K/DOQI对CKD的分期标准<sup>[2]</sup>(表3-1)划分GFR,计算各水平GFR的构成比。结合CKD定义和简化的MDRD研究方程估算中国人GFR准确性的特点,采用北京市石景山地

区中老年人人群中 CKD 流行病学研究中肾功能不全的判断标准： $GFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。计算肾功能不全的发生率。比较肾功能不全组和非肾功能不全组患者的临床特征，包括性别构成、年龄、原发病、NYHA 分级、LVEF 值、BUN 浓度、Scr 浓度、BUN/Scr、血压、体重、行血管造影的比例、住院时间的差别以及 2 组患者心动过速、宽 QRS 波、低钠血症、贫血的发生率。

表 3-1. K/DOQI 根据 GFR 水平对 CKD 的分期

分期	说明	GFR
1	肾损害*；GFR 正常或↑	≥ 90
2	肾损害伴 GFR 轻度↓	60 ~ 89
3	中度 GFR ↓	30 ~ 59
4	重度 GFR ↓	15 ~ 29
5	肾衰竭	< 15 (或透析)

\* 肾损害指肾脏出现病理改变或损害指标，包括血或尿检查异常，影像学检查异常；GFR 单位： $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$

采用有序分组资料的线性检验分析 2004 年 1 月至 2005 年 12 月 NYHA 心功能分级 II、III、IV 级患者的 NYHA 分级和 GFR 水平之间是否存在线性变化趋势。

计算中、重度 CHF 患者住院期间 Scr 变化值： $\Delta \text{Scr} = \text{出院或血液透析前最后 1 次 Scr 值} - \text{入院首次 Scr 值}$ 。根据  $\Delta \text{Scr}$  将患者分为 3 组： $\Delta \text{Scr} \geq +26.5 \mu\text{mol/L}$  组，即肾功能恶化组， $-26.5 \mu\text{mol/L} \leq \Delta \text{Scr} < +26.5 \mu\text{mol/L}$  组， $\Delta \text{Scr} < -26.5 \mu\text{mol/L}$ 。计算 3 组患者的构成比。比较肾功能恶化组和非肾功能恶化组的临床特征，包括：性别构成、年龄、原发病、NYHA 分级、LVEF 值、BUN 浓度、Scr 浓度、BUN/Scr、血压、体重、行血管造影的比例、住院时间、GFR 水平的差别以及心动过速、宽 QRS 波、低钠血症、贫血发生率。

采用逐步法 logistic 回归分析筛选 CHF 患者住院期间死亡的危险因素。

### 3. 统计学方法

计量资料结果用算术均数±标准差表示；若明显不符合正态分布，用中位数和四分位数间距表示。2组计量资料均数比较用两样本  $t$  检验；若2组资料明显不符合正态分布，则采用 Wilcoxon 秩和检验。2组计数资料构成比的比较采用  $\chi^2$  检验（若  $n < 40$ ，或  $T < 1$  时，用 Fisher 确切概率法）。分析 NYHA 心功能分级和 GFR 水平之间是否存线性变化趋势，用有序分组资料的线性趋势检验。采用逐步法 logistic 回归分析筛选 CHF 患者住院期间死亡的危险因素。因变量为死亡。自变量为 NYHA 心功能分级、BUN、 $\Delta$ Scr、GFR、年龄。选变量进入回归方程的显著性水平 ( $sle$ ) 为 0.10；从回归方程中剔除变量的显著性水平 ( $sls$ ) 为 0.10。logistic 回归模型的假设检验采用似然比检验。

通过微软 Excel 2003 图表和 SAS 8.1 软件进行数据处理。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 第4章 结果

### 1. 中、重度 CHF 住院患者肾功能不全的发生率和临床特征

#### 1.1. 一般情况

1999年1月至2006年2月在中山大学附属第二医院心内科住院的NYHA心功能分级II级的CHF患者有900例, III级的患者有325例, IV级的患者有112例。其中有229例NYHA心功能分级III、IV级的患者入选。男性占54.1%。平均年龄68.7岁。NYHA心功能分级III级患者占55%。冠心病、原发性高血压、糖尿病的发生率依次为69.4%、52.0%、21.8%。LVEF均值为45.4%。入院首次BUN均值为9.230 mmol/L, Scr均值为130.5  $\mu\text{mol/L}$ , Scr > 133  $\mu\text{mol/L}$ 的患者有68例(29.7%)。GFR均值为58.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。(见表4-1)

#### 1.2. 发生率和临床特征

229例中、重度CHF住院患者GFR水平按CKD分期划分的构成比见表4-2, 其中79%的患者GFR水平在CKD 2期和3期[30~89  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ], 肾功能不全的患者有124例(54.1%)。和GFR  $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者比较, 该组患者年龄较大, 冠心病、原发性高血压、糖尿病和贫血发生率高, 入院时BUN值、Scr值较高。2组患者的住院时间没有差别(17.0天比18.6天,  $P = 0.31$ )。NYHA心功能分级IV级患者肾功能不全发生率有上升趋势, 但未达统计学显著性水平(59.2%比50.0%,  $P = 0.16$ ) (见表4-1)。

### 2. NYHA心功能分级和GFR水平的关系

表 4-1. CHF 住院患者肾功能不全的发生率和临床特征

	样本	GFR < 60	GFR ≥ 60	P 值
例数 (%)	229	124 (54.1%)	105 (45.9%)	
男性 (%)	124 (54.1%)	70 (56.5%)	54 (51.4%)	0.44
年龄 (岁)	68.7 ± 14.4	72.7 ± 10.8	64.0 ± 16.6	< 0.01
NYHA III (例)	126	63	63	
NYHA IV (例)	103	61	42	0.16*
原发性高血压	119 (52%)	80 (64.5%)	39 (37.1%)	< 0.01
糖尿病	50 (21.8%)	34 (27.4%)	16 (15.2%)	< 0.05
冠心病	159 (69.4%)	102 (82.3%)	57 (54.3%)	< 0.01
陈旧性心肌梗死	65 (28.4%)	38 (30.6%)	27 (25.7%)	0.41
风湿性心瓣膜病	26 (11.4%)	9 (7.3%)	17 (16.2%)	< 0.05
原发性心肌病	27 (11.8%)	11 (8.9%)	16 (15.2%)	0.14
血脂异常	13 (5.7%)	7 (5.6%)	6 (5.7%)	0.98
心房颤动	77 (33.6%)	46 (37.1%)	31 (29.5%)	0.27
心动过速	68 (29.7%)	35 (28.2%)	33 (31.4%)	0.6
宽 QRS 波	35 (15.3%)	18 (14.5%)	17 (16.2%)	0.73
低钠血症	51 (22.3%)	28 (22.6%)	23 (21.9%)	0.9
贫血	59 (25.8%)	43 (34.7%)	16 (15.2%)	< 0.01
LVEF (%)	45.4 ± 14.9	44.9 ± 14.2	45.9 ± 15.6	0.22
BUN (mmol/L)	9.23 ± 6.06	11.83 ± 6.99	6.17 ± 2.30	< 0.01
BUN/Scr	0.072 ± 0.025	0.069 ± 0.025	0.075 ± 0.026	0.13
Scr (μmol/L)	130.5 ± 98.6	170.8 ± 119.2	82.8 ± 17.1	< 0.01
ΔScr ≥ +26.5	36 (15.7%)	19 (15.3%)	17 (16.2%)	0.86
收缩压 (mm Hg)	136.7 ± 25.4	138.2 ± 26.5	134.9 ± 24.1	0.23
舒张压 (mm Hg)	81.3 ± 16.1	81.6 ± 17.0	80.9 ± 5.1	0.77
体重 (kg)	56.7 ± 13.4	58.1 ± 14	55.3 ± 12.7	0.17
行血管造影例数	36 (15.7%)	15 (12.1%)	21 (20.0%)	0.10
住院时间 (天)	17.8 ± 12.1	17.0 ± 11.3	18.6 ± 13.0	0.31
死亡病例	36 (15.7%)	23 (18.5%)	13 (12.4%)	0.2

\* 用  $\chi^2$  检验比较 NYHA III 级和 NYHA IV 级患者肾功能不全的发生率; 单位: GFR: mL · min<sup>-1</sup> · (1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>, ΔScr: μmol/L

入选 433 例在 2004 年 1 月至 2005 年 12 月住院、病历资料完整、NYHA 心功能分级 II、III、IV 级的 CHF 患者。NYHA 心功能分级 II、III、IV 级患



者依次有 63.3%、25.6%、11.1%。冠心病、原发性高血压、糖尿病发生率依次为 68.8%、61.2%、19.6%。男性占 49.4%。平均年龄 67.1 岁。入院时 BUN 均值为 7.118 mmol/L。Scr 均值为 102.0  $\mu\text{mol/L}$ 。GFR 均值为 68.6  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。79% 的患者 GFR 水平在 30 ~ 89  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  之间 (见表 4-2)。肾功能不全的发生率为 35.6% (154 例)。该组患者住院时间长 (15.1 天比 11.7 天,  $P < 0.01$ ), 死亡率高 (8.4% 比 0.7%,  $P < 0.01$ )。

表 4-2. CHF 住院患者 GFR 水平按 CKD 分期划分的构成比

GFR	CKD 分期	1999 年 1 月至 2006 年 2 月 NYHA III、IV 级患者	2004 年 1 月至 2005 年 12 月 NYHA II ~ IV 级患者
$\geq 90$	1	20 (8.7%)	70 (16.2%)
60 ~ 89	2	85 (37.1%)	209 (48.3%)
30 ~ 59	3	96 (41.9%)	133 (30.7%)
15 ~ 29	4	23 (10.0%)	16 (3.7%)
$< 15$	5	5 (2.2%)	5 (1.2%)

GFR 单位:  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$

肾功能不全在 NYHA 心功能分级 II 级患者中的发生率为 29.1% (80/273 例); 在 NYHA 心功能分级 III 级患者中的发生率为 43.2% (48/113 例); 在 NYHA 心功能分级 IV 级患者中的发生率为 54.1% (26/48 例) (表 4-3)。有序分组资料的线性趋势检验分析 NYHA 分级和 GFR 水平之间的关系显示: 线性回归分量 = 24.72,  $P < 0.01$ , 偏离线性回归分量 = 7.103,  $P = 0.21$ 。可以认为 NYHA 心功能分级和 GFR 水平之间存在相关关系且为线性相关。结合表 4-3 的资料说明 GFR 随着 NYHA 心功能分级的上升而下降。

表 4-3. 不同 NYHA 心功能分级患者肾功能不全的发生率

	GFR $\geq 90$	89 ~ 60	59 ~ 30	$\leq 29$
NYHA II (例)	53 (19.3%)	141 (51.5%)	76 (27.7%)	4 (1.5%)
NYHA III (例)	13 (11.7%)	50 (45.0%)	39 (35.1%)	9 (8.1%)
NYHA IV (例)	4 (8.3%)	18 (37.5%)	18 (37.5%)	8 (16.7%)

GFR 单位:  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$

### 3. 中、重度 CHF 住院患者肾功能恶化的发生率和临床特征

229 例患者中有 36 例 (15.7%) 住院期间发生了肾功能恶化, 其中 4 例患者需要血液透析。-26.5  $\mu\text{mol/L} \leq \Delta\text{Scr} < +26.5 \mu\text{mol/L}$  的患者有 153 例 (66.8%),  $\Delta\text{Scr} < -26.5 \mu\text{mol/L}$  的患者有 40 例 (17.5%)。

心功能 IV 级和入院时 BUN 值升高、GFR 值下降的患者比较容易发生肾功能恶化。该组患者贫血发生率高 (38.9%), 死亡率高 (58.3%)。(表 4-4)

表 4-4. CHF 住院患者肾功能恶化的发生率和临床特征

	$\Delta\text{Scr} \geq +26.5 \mu\text{mol/L}$	$\Delta\text{Scr} < +26.5 \mu\text{mol/L}$	P 值
例数 (%)	36 (15.7%)	193 (84.3%)	
男性 (例)	20 (55.6%)	104 (53.9%)	0.85
年龄 (岁)	69.5 $\pm$ 12.6	68.6 $\pm$ 14.8	0.71
NYHA III 级 (例)	14	112	
NYHA IV 级 (例)	22	81	< 0.05*
原发性高血压	18 (50%)	101 (52.3%)	0.8
糖尿病	12 (33.3%)	38 (19.7%)	0.07
冠心病	28 (77.8%)	131 (67.9%)	0.24
心房颤动	9 (25%)	68 (35.2%)	0.23
心动过速	10 (27.8%)	58 (30.1%)	0.78
低钠血症	11 (30.6%)	40 (20.7%)	0.19
贫血	14 (38.9%)	45 (23.3%)	< 0.05
LVEF (%)	40.4 $\pm$ 16.3	46.1 $\pm$ 17.8	0.52
行血管造影例数	2 (5.6%)	34 (17.6%)	0.07
BUN (mmol/L)	12.144 $\pm$ 9.133	8.690 $\pm$ 5.123	< 0.05
BUN/Scr	0.079 $\pm$ 0.034	0.071 $\pm$ 0.024	0.31
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	165 $\pm$ 141.3	124.0 $\pm$ 87.5	0.1
GFR	49.8 $\pm$ 25.6	59.5 $\pm$ 25.3	< 0.05
收缩压 (mm Hg)	136.8 $\pm$ 25	136.7 $\pm$ 25.6	0.97
舒张压 (mm Hg)	80.5 $\pm$ 14.2	81.4 $\pm$ 16.4	0.75
死亡病例	21 (58.3%)	15 (7.8%)	< 0.01

\* 用  $\chi^2$  检验比较 NYHA III 级和 NYHA IV 级患者肾功能恶化的发生率;  
GFR 单位:  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$

#### 4. 肾功能不全和肾功能恶化对中、重度 CHF 患者住院期间死亡的预测价值

229 例中、重度 CHF 患者中有 36 例 (15.7%) 住院期间死亡。死亡病例入院时 BUN 值、Scr 值较高, 发生肾功能恶化的可能性大 (见表 4-5)。住院期间死亡率在 NYHA 心功能分级 III 级患者为 18.3%, 在 NYHA 心功能分级 IV 级患者为 12.6%。两者差别没有统计学意义 ( $P = 0.24$ )。用 logistic 回归分析筛选出  $\Delta$ Scr、GFR 和年龄是 CHF 患者住院期间死亡的危险因素。 $\Delta$ Scr 预测住院期间死亡的价值最大。(见表 4-6、4-7)

表 4-5. 住院期间死亡的 CHF 患者临床特征

	死亡(36 例)	对照(193 例)	P 值
男性 (例)	21 (58.3%)	103 (53.4%)	0.58
年龄 (岁)	72.3 ± 13.7	68.0 ± 14.5	0.11
LVEF (%)	41.5 ± 17.4	45.8 ± 14.7	0.77
BUN (mmol/L)	12.581 ± 9.640	8.608 ± 4.920	< 0.05
Scr (μmol/L)	121.5 (98.5)	104.0 (53.0)	< 0.05*
GFR	49.7 ± 28.0	59.5 ± 24.8	0.33
$\Delta$ Scr (μmol/L)	+32.0 (84.5)	-2.0 (30.0)	< 0.01*

\* 两组患者的 Scr 值和  $\Delta$ Scr 值明显不符合正态分布。用中位数 (四分位数间距) 来表示; 用 Wilcoxon 秩和检验来比较两组差别; GFR 单位:  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$

表 4-6. CHF 患者住院期间死亡 5 个可能的危险因素与赋值

因素	变量名	赋值说明
死亡	Y	死亡 = 1, 对照 = 0
NYHA 心功能分级	$X_1$	NYHA III = 1, NYHA IV = 2
BUN (mmol/L)	$X_2$	< 7.1 = 1, 7.1 ~ 10.6 = 2, > 10.6 = 3
$\Delta$ Scr (μmol/L)	$X_3$	< -26.5 = 1, -26.5 ~ +26.5 = 2, $\geq$ +26.5 = 3
GFR [ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]	$X_4$	$\geq$ 90 = 1, 89 ~ 60 = 2, 59 ~ 30 = 3, 29 ~ 15 = 4, < 15 = 5
年龄 (岁)	$X_5$	< 60 = 1, 60 ~ 70 = 2, 71 ~ 80 = 3, $\geq$ 80 = 4

表 4-7. 进入方程中的自变量及有关参数的估计值

进入变量	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$	$b'$	OR
常数项	-9.1385	1.4318	40.7341	< 0.0001		
$X_3$	2.0899	0.3880	29.0136	< 0.0001	0.665	8.084
$X_4$	0.6218	0.2667	5.4338	0.0198	0.297	1.862
$X_5$	0.4624	0.2351	3.8688	0.0492	0.256	1.588

$b'_j = b \cdot S_j / (\pi/1.7321)$ .  $S_j$  为变量  $X_j$  的标准差, 和  $S_b$  不同,  $S_b$  为似然比检验时的标准差,  $\pi = 3.1416$

## 第5章 讨论

CHF 是大多数心血管疾病的最终归宿和共同结局,也是心血管疾病最重要的死亡原因之一。在欧美等工业化国家,虽然原发性高血压、冠心病等的患病率有所下降,但是 CHF 的发病率仍在增加。这在老年人群更为突出,75 岁以上的患者占 CHF 总数的 10%;CHF 已成为 65 岁以上患者住院的重要原因。而在多数发展中国家,随着社会经济转型、生活水平的提高,以原发性高血压、冠心病等为代表的营养代谢相关性疾病的患病率在迅速增长,与之相关的 CHF 的发病率也在同步增长。

根据 Framingham 研究资料表明,全部 CHF 患者死亡率总计 2 年已达 25%,轻度 CHF 的 2 年死亡率为 10%~20%,中、重度 CHF 的 2 年死亡率上升到 75%,心功能 IV 级者 1 年死亡率已达 50%。尽管在过去的 10~20 年中,涉及药物<sup>[19]</sup>和非药物手段在内的、对于 CHF 的治疗有了长足的进步,但是 CHF 的死亡率仍然居高不下。因此,对 CHF 预后因素的进一步探讨,将有助于为 CHF 防治策略提供新的启示。

CKD 是世界范围内的公共健康问题。美国第 3 届健康和营养调查(the Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) 2003 年报告<sup>[20]</sup>,美国普通人群中 CKD 的患病率为 11%。我国北京市石景山地区中老年人人群中 CKD 患病率也达 9.4%<sup>[12]</sup>。本研究以中、重度 CHF 住院患者为研究对象,评估了肾功能损害在该人群中的发生率及其预后意义。

我国通用的慢性肾功能不全分期与 K/DOQI 建议的肾功能分期有所不同。我国通用标准界定为:代偿期(GFR 50~80 mL/min)、失代偿期(GFR 25~50 mL/min)、肾衰竭期(GFR 10~25 mL/min)和尿毒症期(GFR < 10 mL/min)。我国的 GFR 正常值下界比 K/DOQI 建议的数值小 10 mL/min,其它各期的界定值均小 5~10 mL/min。我国的 GFR 正常值是半个世纪前测定的结果。随着国家经济状况的发展、饮食结构变化和人口体质的改变,这一正常值是否适用还不明确<sup>[21]</sup>。近来国内的研究趋向于应用 K/DOQI 的肾功能

分期标准<sup>[12, 22-24]</sup>。

目前没有以我国人群为基础开发的 GFR 估算方程。国内一研究初步提示简化的 MDRD 研究方程估算的 GFR 与 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 测定的 GFR 比较, 差别有统计学意义。但这对本研究评估 CHF 住院患者肾功能不全的发生率影响不大。因为本研究以  $GFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  判断肾功能不全; 研究样本 79% 的患者 GFR 水平在  $30 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  之间; 在这范围内, 简化的 MDRD 研究方程准确性较高。

GFR 随着年龄增大而自然下降。GFR  $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  在 60 ~ 69 岁和 70 岁以上美国普通人群中的患病率分别为 7.56%、25.9%<sup>[20]</sup>; 在国内城市人群中分别为 2.8%、7.3%<sup>[12]</sup>(均以简化的 MDRD 研究方程估算 GFR)。本研究样本的平均年龄为 68.7 岁。只用年龄因素难以解释 CHF 患者的肾功能下降。

本研究中, 肾功能不全在 NYHA 心功能分级 III、IV 级 CHF 住院患者中的发生率为 54.1%, 在 NYHA 心功能分级 II、III、IV 级患者中的发生率也达 35.6%。虽然不能校正影响 GFR 的因素, 结果不能直接和国外研究结果比较; 但综合国外研究结果<sup>[3-6]</sup>, 说明肾功能不全在 CHF 患者中的发生率相当高。

目前对 CHF 伴肾功能不全的发病机理所知不多。现有的研究和理论推测, 可能与以下因素有关。

1. CHF 时肾脏血流灌注减少<sup>[1]</sup>。本研究结果显示, NYHA 心功能分级和 GFR 水平之间有线性趋势; 心功能差的患者, 肾功能不全的发生率高。CHF 患者左室射血分数下降, 每搏量减少; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活, 肾血管收缩; 肾动脉狭窄。有一研究报道在 86 例老年 CHF 患者中有 29 例 (34%) 肾动脉狭窄  $> 50\%$ <sup>[25]</sup>。

2. 共同的易患因素<sup>[26]</sup>。CHF 常见病因如原发性高血压、糖尿病、血脂异常及动脉粥样硬化等也是 CKD 的常见病因。心脏和肾脏都是这些疾病损害的靶器官。随着年龄的增长, CHF 和 CKD 的患病率都明显增加。年龄也是 CHF 常常合并 CKD 的重要因素。本研究结果也显示, 高龄、伴有冠心病、原发性高血压、糖尿病的 CHF 患者肾功能不全的发生率高。

3. 药物影响<sup>[1, 27-30]</sup>。治疗 CHF 的 ACEIs<sup>[31]</sup>、利尿剂等药物, 在体液不足等诱因下, 可引起肾功能不全。这常常是可逆的, 但不及时发现和处理, 会发展至持续的肾功能损害。非甾体类消炎药应尽量避免在 CHF 患者中应用<sup>[29]</sup>; 阿司匹林在该人群中的应用尚无定论<sup>[32]</sup>。

4. 恶性循环。CHF 可发生肾损害。而 CKD 患者是心血管疾病最高危险人群<sup>[2]</sup>。轻度肾功能减退的患者患心血管疾病 (包括 CHF) 的危险性也明显增加。心血管事件是我国透析病人死亡的首位原因, 占总死亡率的 44.2% ~ 51.0%<sup>[24]</sup>。除传统心血管危险因素外, CKD 相关的心血管危险因素包括 CKD 的种类、GFR 下降、蛋白尿、肾素-血管紧张素系统活性、细胞外液增加、钙磷代谢紊乱、脂代谢紊乱、贫血等<sup>[33]</sup>。其中, 贫血是 CHF 和 CKD 相互加重的一个重要环节。国外报道贫血在 CHF 患者中的发生率为 4% ~ 55%, 心功能越差的患者, 贫血发生率越高<sup>[34, 35]</sup>。结果的不同和研究人群、贫血诊断标准不同有关。本研究采用血红蛋白值 < 120 g/L (男)、< 110 g/L (女) 标准来诊断贫血。贫血发生率为 25.8%。CHF 时肾脏缺血, 红细胞生成素生成减少。CHF 时肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 等生成增多。两者可通过减少红细胞生成素生成, 干扰红细胞生成素在骨髓中的作用, 导致贫血。贫血引起体液潴留, 心脏负荷增大, 心肌缺氧、肥厚, 心肌细胞凋亡, 加重心力衰竭<sup>[34]</sup>。

有人提出了心肾综合征的概念。广义上讲心肾综合征是指心脏和肾脏中的一个器官对另外一个器官的功能损害不能进行代偿, 最终导致心脏和肾脏的共同损害。狭义的心肾综合征是特指 CHF 引起的进行性肾功能损害, 并导致肾功能不全。通常认为这是 CHF 发展至终末阶段的一种表现<sup>[26]</sup>。

K/DOQI 指出, CKD 很多合并症在  $GFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  即开始出现。对这部分患者应进行临床评估。包括用方程估算 GFR, 测定尿白蛋白/肌酐比值, 测定尿白细胞、红细胞; 评估并发症: 贫血、营养不良、骨病、神经病变、功能下降和生活状况。早期治疗原发病和并发症, 可以改善 CKD 患者的预后, 提高他们的生存质量。但现有的治疗 CKD 并发症的方法是否适合 CHF 患者尚需进一步的研究。如小样本的研究提示给贫血的 CHF 患者

应用红细胞生成素可提高他们的最大氧耗量,改善他们的心功能<sup>[36]</sup>;但也有血压升高和血栓事件增多的风险<sup>[1]</sup>。

本研究有 15.7% 的患者住院期间发生了肾功能恶化。他们多为基础心肾功能差的患者。因为部分患者住院期间 Scr 值先升高,后下降;这和 Scr 值持续升高的患者预后不同<sup>[1]</sup>。本研究采用患者出院或血液透析前最后 1 次 Scr 值较入院首次 Scr 值升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  判断肾功能恶化,可能更准确反映患者住院期间肾功能的变化趋势和分析其预后价值。若采用既往研究的标准:住院期间任一 Scr 值较入院首次 Scr 值升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ,肾功能恶化的发生率将进一步升高。

本研究筛选出 $\Delta\text{Scr}$ 、GFR 和年龄是中、重度 CHF 患者住院期间死亡的危险因素。其中 $\Delta\text{Scr}$  预后价值最大。这和既往的研究结果相同。肾功能恶化是严重心力衰竭或心力衰竭加重的结果还是原因往往难以判断。本研究发现肾功能恶化的患者基础心肾功能差,提示这可能是一个恶性循环。CHF 的加重,治疗 CHF 药物的不适当应用等可导致肾功能恶化。肾功能恶化发生后,将加重 CHF 患者的水钠潴留,增加心脏前负荷。血管紧张素-II、内皮素等合成、分泌增多,交感神经进一步激活。肾功能恶化可能反映了 CHF 住院患者血流动力学和神经内分泌激素的急性改变。所以它比基础肾功能的预后价值更大<sup>[9]</sup>。需要指出的是,2005 年美国成人 CHF 诊治指南指出,CHF 的预后因素只适合于群体研究,它们在个体的预测价值不确定<sup>[1]</sup>。

CHF 可引起肾功能下降,还可引起肾损害,表现为蛋白尿等<sup>[37]</sup>。本研究没有包括该指标,不能评估 CKD 在中、重度 CHF 住院患者中的发生率。在北京市石景山地区中老年人中慢性肾脏病的流行病学研究,肾功能下降的患病率为 3.0%,白蛋白尿的患病率为 6.2%,血尿或非感染性白细胞尿的患病率为 0.87%。该人群 CKD 的患病率为 9.4%<sup>[12]</sup>。本研究没有包括 NYHA 心功能分级 I 级的患者,也不是 CHF 的流行病学调查。所以不能评估肾功能不全在普通 CHF 患者中的患病率。本研究只收集了患者入院首次和出院前最后一次 Scr 值,缺乏患者入院前 Scr 值变化情况,各患者住院时间长短不一, $\Delta\text{Scr}$  可能不能准确反映 CHF 患者住院期间的肾功能变化趋势。限于本研究的



病例数不多和缺乏足够的前人研究基础,本研究没有应用 $\Delta$ GFR 这一比 $\Delta$ Scr 更准确反映肾功能变化的指标。

## 第6章 结 论

1. 中、重度 CHF 住院患者肾功能不全的发生率高（54.1%），尤其是在高龄、原发性高血压、糖尿病、冠心病或高 NYHA 心功能分级的患者。肾功能不全是中、重度 CHF 住院患者死亡的独立预测因子。
2. 中、重度 CHF 住院患者肾功能恶化的发生率为 15.7%。基础心、肾功能差的患者容易发生肾功能恶化。肾功能恶化是中、重度 CHF 住院患者死亡的独立预测因子。

## 参考文献

1. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(6):e1-e82.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, (2 Suppl 1):S1-266.
3. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3):681-689.
4. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*, 2004, 109(8):1004-1009.
5. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 102(2):203-210.
6. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8):2195-2203.
7. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital

- mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*, 2005, 293(5):572-580.
8. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*, 2002, 8(3):136-141.
  9. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*, 2003, 9(1):13-25.
  10. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1):61-67.
  11. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients  $\geq 65$  years of age with heart failure. *Am J Cardiol*, 2000, 85(9):1110-1113.
  12. 张路霞, 左力, 徐国宾, 等. 北京市石景山地区中老年人群中慢性肾脏病的流行病学研究. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(2):67-71.
  13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16(1):31-41.
  14. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron*, 1992, 62(3):249-256.
  15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999, 130(6):461-470.
  16. 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肾小球滤过率评估方程在慢性肾脏病不同分期中的适用性. *中华内科杂志*, 2005, 44:285-289.
  17. 张勇. 40例充血性心力衰竭的肾损害临床分析. *华西医学*, 2005, 20(2):356.

18. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(1):199-205.
19. 刘品明, 张旭明. 充血性心力衰竭的药物治疗. *中华内科杂志*, 1997, 36(9):634-637.
20. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(1):1-12.
21. 王海燕, 王梅主译. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南(附述评). 北京: 人民卫生出版社, 2003, 275-279.
22. 唐琦, 史浩, 王伟铭, 等. 三种肾小球滤过率检测方法与<sup>99m</sup>Tc-DTPA清除率的比较与分析. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(10):589-592.
23. Zuo L, Ma YC, Zhou YH, et al. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(3):463-472.
24. 侯凡凡, 马志刚, 梅长林, 等. 中国五省市自治区慢性肾脏病患者心血管疾病患病率调查. *中华医学杂志*, 2005, 85(7):458-463.
25. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, et al. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet*, 1998, 352(9121):13-16.
26. 郭志福, 郑兴, 秦永文. 心肾综合征研究进展. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(8):774-776.
27. Ljungman S, Kjeksus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol*, 1992, 70(4):479-487.
28. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 2003, 138(11):917-924.

29. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*, 2003, 63(6):525-534.
30. 曾汇庆, 刘品明. 重组人脑钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭. *国外医学内科学分册*, 2006, 33(7):12-15.
31. 刘品明, 张少玲, 丁明学, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂治疗心力衰竭致急性肾功能衰竭三例. *中华内科杂志*, 1996, 35(11):774.
32. Massie BM. Aspirin use in chronic heart failure: what should we recommend to the practitioner? *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(6):963-966.
33. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(7):1606-1615.
34. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(5):959-966.
35. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2003, 107(2):226-229.
36. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, 2003, 107(2):294-299.
37. 王海燕主编. *肾脏病学*, 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1996, 1034-1039.

## 在读期间发表论文

1. 曾汇庆, 刘品明. 重组人脑钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭. 国外医学内科学分册, 2006, 33(7):12-15.
2. 曾汇庆, 刘品明. 慢性心力衰竭药物治疗中的肾功能考虑. 待发表.

## 致 谢

本论文是在导师刘品明教授悉心指导下完成的。衷心感谢刘品明教授3年来予以我学业上的支持和谆谆教诲，工作上的无私帮助！他严谨的治学态度、扎实的理论基础、优良的治学态度和技术水平以及对病人负责的态度，永远是我学习的楷模，使我终生受益！

衷心感谢中山大学附属第二医院心内科伍卫教授、王景峰教授、刘泽生教授3年来对我的关心、支持和帮助；衷心感谢谭桂明副教授、周淑娴副教授、杨莉副教授、聂如琼副教授和韦育林副教授对我学习上的帮助和工作上的支持；衷心感谢罗年桑、张玉玲、刘英梅、方昶、袁沃亮、张静敏等诸位老师对我临床工作中的具体指导和帮助！

感谢我的同窗好友及宿舍好友给予我的帮助和快乐！

感谢我的家人和朋友一直以来对我在物质上和精神上的帮助、鼓励和支持，并将永远成为我学习过程中和前进道路上的动力！

感谢所有曾经关心和帮助过我的人！



## 原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名：曾汇庆

日期：2006年6月3日